

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 139

Travail du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
et du Service hospitalier du Professeur Froment.

RECHERCHES BIOCHIMIQUES
SUR
L'ÉTAT PARKINSONIEN

HÉMATOLOGIE
ET MÉTABOLISME BASAL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 19 Juin 1929

PAR

René CORAJOD

Né à Chamonix, le 5 Novembre 1905



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
P. PINTAPARIS, Directeur

1929

RECHERCHES BIOCHIMIQUES
sur
L'ÉTAT PARKINSONIEN

**HÉMATOLOGIE
ET MÉTABOLISME BASAL**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 139

Travail du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
et du Service hospitalier du Professeur Froment.

RECHERCHES BIOCHIMIQUES
SUR
L'ÉTAT PARKINSONIEN

HÉMATOLOGIE
ET MÉTABOLISME BASAL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 19 Juin 1929

PAR

René CORAJOD

Né à Chamonix, le 5 Novembre 1905



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
P. PINTAPARIS, Directeur

1929

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER.
Clinique ophtalmologique		BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie...		ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....		NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON.
Anatomie pathologique		FROMENT.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.		FAVRE.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène		ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....		ETIENNE MARTIN.
Pharmacie		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		SAVY.
		LEULIER.
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon).
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	CHALIER (André)	DEVIC.
TRILLAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.
SARVONAT	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
			GATE.

R. UNIV.

M. BAYLE, Secrétaire

BIBLIOTHEEK

LEIDEN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. LEULIER, Président — M. FROMENT, Assesseur.
MM. FLORENCE, MANCEAU, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE.

Je dédie ce modeste travail en témoignage de pieux souvenir.

A MA GRAND'MÈRE.

A MA MÈRE.

En témoignage de mon affection et de ma gratitude infinies.

A MES FRÈRES.

A TOUS LES MIENS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER,
*Professeur de Pharmacie,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FROMENT,
*Professeur de Pathologie interne,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. FLORENCE,
Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MANCEAU,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT,

*Professeur d'Hygiène,
Médecin honoraire des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur.*

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
ET DES HÔPITAUX DE LYON.

A MES CAMARADES D'INTERNAT.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

AVANT-PROPOS

Au terme de ces cinq années d'études qu'il nous soit permis, dès ces premières lignes, d'adresser l'hommage ému de notre reconnaissance à tous ceux, Maîtres et Amis, qui nous ont prodigué leurs conseils, soutenus de leur affection, guidés de leurs exemples.

M. le Professeur Leulier nous a fait le grand honneur de nous admettre dans son laboratoire et de nous élever au grade de préparateur de pharmacologie. Pendant les trois années passées auprès de lui en cette qualité, ce Maître nous a entouré de tant d'affectueuse bonté, de tant de sollicitude que le sentiment qui nous lie à lui dépasse la puissance des simples mots. Il restera pour nous l'exemple inoubliable d'un labeur scientifique de tous les instants, d'une activité intellectuelle vaste et féconde. Aujourd'hui encore, en acceptant de présider notre jury de thèse, il nous donne une nouvelle preuve de bienveillance. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde admiration et de notre inaltérable attachement.

Nous avons trouvé auprès de M. le Professeur Froment, pendant les deux semestres que nous venons de passer dans son service à l'Hôtel-Dieu, un accueil plein de sympathie et une sollicitude toujours agissante. La confiance qu'il nous a accordée en nous associant à ses

travaux, la bienveillante attention qu'il a daigné nous prêter dans la genèse des recherches poursuivies à son instigation, recherches qu'il appuie aujourd'hui de sa haute autorité scientifique en acceptant de faire partie de notre jury de thèse, compteront parmi les souvenirs les plus chers de notre vie d'étudiant. Qu'il nous permette de l'assurer de notre respectueuse affection et de notre absolu dévouement.

Nous avons eu l'honneur de faire notre premier semestre d'internal dans le service de M. le Professeur P. Courmont. Sa bonté pour les malades, ses leçons, resteront fidèlement gravées dans notre mémoire. L'intérêt qu'il nous a manifesté depuis a été pour nous un précieux encouragement. Récemment encore, il voulait bien nous accepter dans ses services de l'Institut Bactériologique. Dans la phalange de ses élèves et de ses obligés, nous le prions de nous considérer comme l'un des plus attachés et des plus fidèles.

M. le Professeur Morel, dont la sympathie nous est depuis longtemps acquise, nous a toujours reçu avec son affabilité coutumière. Qu'il nous permette de l'en remercier respectueusement.

M. le Professeur agrégé Florence nous a accueilli avec beaucoup de bienveillance dans son laboratoire. Qu'il veuille bien accepter ici nos respectueux remerciements pour cette marque de sympathie et pour les conseils éclairés qu'il nous a prodigués au cours de ce travail.

M. le Professeur agrégé Manceau a bien voulu s'intéresser à nos recherches. Jamais nous n'avons frappé en vain à sa porte. Nous l'avons toujours trouvé prêt à nous aider de sa grande compétence. Tous les témoignages

que nous pourrions lui donner n'exprimeraient qu'imparfaitement notre reconnaissance et notre attachement. Qu'il veuille bien voir ici, la marque d'une vive gratitude et d'une respectueuse sympathie.

M. le Docteur Chambon, Pharmacien-chef de l'Hôtel-Dieu, a guidé nos premiers pas dans l'étude de la chimie biologique. Toujours il a facilité de son mieux nos recherches de laboratoire. Il s'est intéressé à ce travail et nous a largement conseillé. Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nous devons beaucoup aussi à nos camarades d'internat, L. Velluz, docteur ès-sciences, et H. Griffon, pharmacien supérieur, qui ont été pour nous de précieux conseillers.

Nous leur en sommes profondément reconnaissant.

Nous n'aurons garde d'oublier notre frère Edmond, externe des hôpitaux, dont l'aimable collaboration nous a permis de mener à bien nos recherches sur la kaliémie des sujets normaux.

Nos remerciements iront enfin à nos jeunes amis Perrot et Sémon qui nous ont apporté leur aide précieuse.

Que ceux enfin qui furent et demeurent plus particulièrement nos intimes veuillent bien trouver ici l'expression de notre sincère et profonde amitié.

INTRODUCTION

« Les difficultés et l'obscurité ne s'aperçoivent en chacune science que par ceux qui y ont entrée... Mais y trouve une profondeur et une variété si infinies que mon apprentissage n'a d'autre fruit que de me faire sentir combien il me reste à apprendre. »

MONTAIGNE.

Déterminer les principales caractéristiques biochimiques de l'état parkinsonien et essayer d'en découvrir la signification, tel est le but de cette étude.

Nous l'avons entreprise sur les conseils de M. le Professeur Froment qui, depuis plusieurs années, s'attache à résoudre l'énigme parkinsonienne, s'efforçant de n'omettre aucune des données du problème.

Les recherches que nous avons poursuivies sous sa direction et sous celle de notre Maître en chimie biologique, M. le Professeur Leulier, tant au laboratoire de ce dernier qu'à ceux de Pathologie interne et de Chimie médicale, nous ont permis de compléter les données qu'avaient déjà recueillies MM. J. Froment et L. Velluz.

Tout en ayant limité le moins possible le champ de nos explorations, nous ne prétendons pas présenter un tableau complet des modifications biochimiques qui sont liées à l'état parkinsonien. Ces recherches, si indépendantes fussent-elles de toute théorie, ont été guidées par des hypothèses de travail.

L'état parkinsonien, notre Maître M. J. Froment l'a montré, a tous les caractères cliniques d'un état dystasique décelant l'altération du mécanisme qui, automatiquement, règle l'adaptation aux diverses attitudes. S'il en est ainsi, il doit-y avoir *gestion défectueuse* des contractions musculaires réflexes que ces attitudes impliquent et, dans le travail de la musculature qui collabore au maintien des dites attitudes, véritable gaspillage.

N'était-il pas indiqué de rechercher attentivement tous les tests chimiques susceptibles de déceler un travail musculaire excessif ? Mais avant que l'état dystasique du parkinsonien ait été mis en évidence, on avait expliqué la rigidité parkinsonienne dite *hypertonie extrapyramidale*, par un trouble du système neuro-végétatif. On demandait même à cette hypothèse de rendre compte de toutes les perturbations chimiques constatées dans cet état et en particulier de toutes les modifications du métabolisme de base. Bien que nous nous soyons rapidement rendu compte qu'une telle hypothèse était en réalité incapable de tout expliquer, nous n'avons eu garde de la rejeter, pensant qu'elle pouvait être susceptible de rendre compte partiellement des viciations observées.

La plupart des explorations chimiques que nous avons faites l'ont été à l'incitation de l'une ou l'autre de ces deux hypothèses ; mais, subsidiairement, nous avons encore jeté quelques coups de sonde pour compléter les données recueillies.

Dans l'exposé des faits, nous adopterons le plan suivant :

Dans une première partie, nous déterminerons les

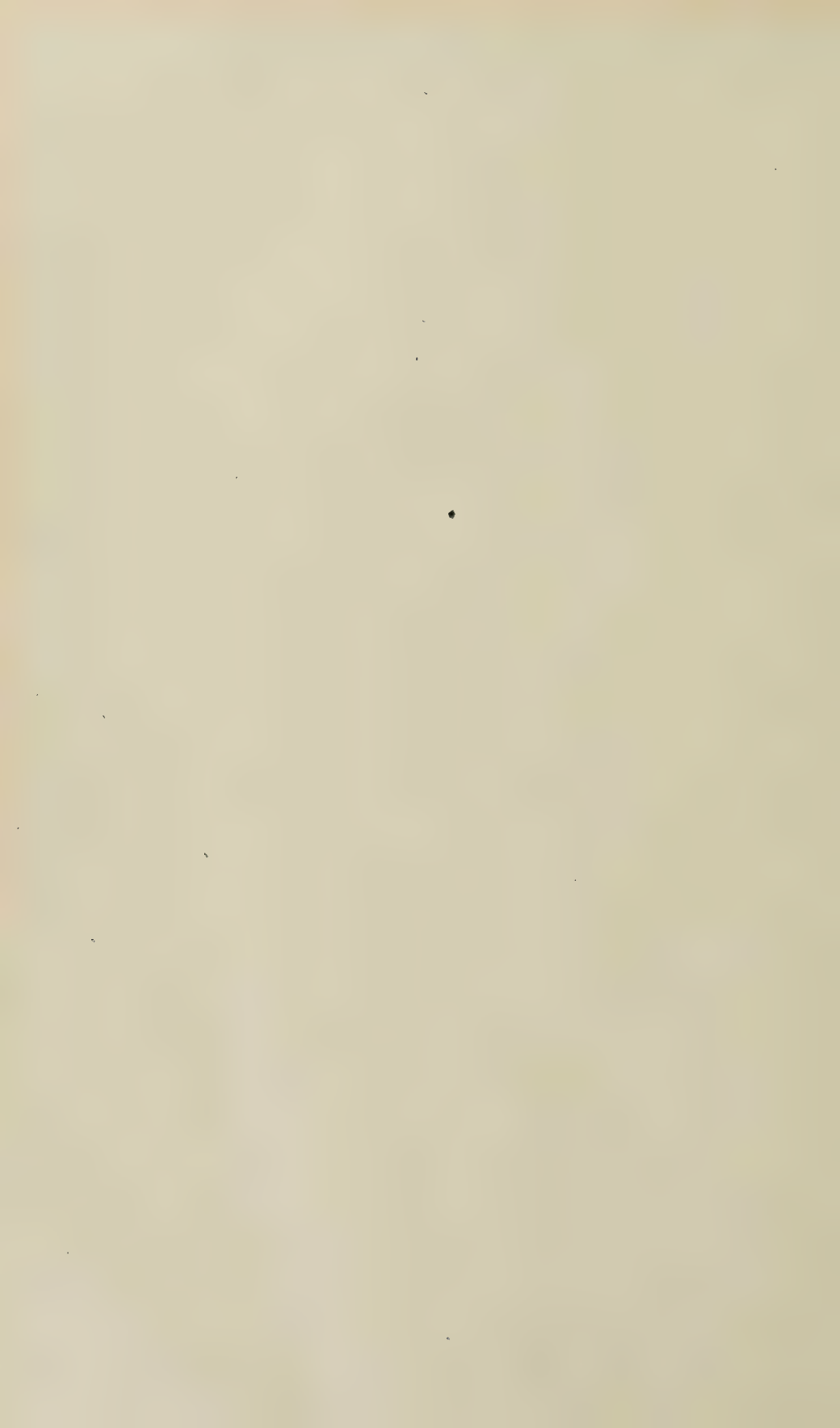
principales caractéristiques bio-chimiques de l'état parkinsonien, telles qu'elles nous sont apparues au cours de nos recherches. Dans cet exposé, nous serons aussi objectifs que possible, laissant le plus possible de côté toute interprétation.

C'est au contraire cette interprétation qui fera l'objet de notre *deuxième partie*, nous chercherons à déterminer ce qui, dans les perturbations chimiques susmentionnées, revient d'une part au déséquilibre du système neuro-végétatif et d'autre part à l'état dystasique et à ses conséquences.

Ce faisant, nous compléterons sur quelques points les données chimiques groupées dans la première partie.

Dans la *troisième partie* enfin, nous aborderons la question de l'hyoscine et des modifications qu'elle apporte à la biochimie du parkinsonien.

Il va sans dire que le plan adopté a, comme tout plan, quelque chose de conventionnel et d'artificiel, il nous obligera à quelques redites, nous incitera à dissocier certaines données que d'aucuns préféreraient voir rapprocher. Si nous l'avons adopté, après mûres réflexions, c'est qu'il nous a seul paru se prêter à un exposé, relativement clair, du plus complexe des problèmes. Ceci dit, il nous reste à bien spécifier que si complète qu'elle s'est efforcée d'être, cette étude ne peut être qu'imparfaite ; ce n'est qu'un premier jalon, une première étape critique dans l'étude biochimique, du syndrome parkinsonien. Nous n'avons jamais songé prétendre à plus.



PREMIÈRE PARTIE

ÉTAT PARKINSONIEN ET SES CARACTÉRISTIQUES BIOCHIMIQUES

Dans les chapitres suivants nous voulons, presque sans commentaires, grouper des faits que nous rapprocherons sans liaison aucune. Les données chimiques que nous y exposerons trouveront leur explication autant qu'il est possible de le faire, dans la deuxième partie de cette thèse.

CHAPITRE I. — *Coefficient de Maillard-Lanzenberg.*

CHAPITRE II. — *Réserve alcaline.*

CHAPITRE III. — *Le phosphore sanguin.*

CHAPITRE IV. — *Cholestérine sanguine.*

CHAPITRE V. — *Le potassium.*

CHAPITRE VI. — *Le métabolisme de base.*

CHAPITRE PREMIER

LE COEFFICIENT DE MAILLARD

I. — Généralités.

L'urée qui est le terme ultime de la dislocation des protides fournit de beaucoup la plus grande partie de l'azote urinaire. Aussi a-t-on cherché à mesurer l'utilisation des substances azotées en comparant l'excrétion de l'urée et celle des autres déchets azotés. C'est pourquoi on avait coutume, récemment encore, d'établir le rapport azoturique :

$$\frac{\text{N uréique}}{\text{N total}}$$

Bien vite, on s'est rendu compte que ce rapport n'était point parfait : l'azote total en effet représente un groupe de déchets azotés qui ne participent pas tous à l'uréogénèse. Il est, en outre, sujet à des variations physiologiques en fonction du régime. Maillard [2] le premier, pour éviter cette imperfection, a été amené à concevoir un coefficient qui exprime plus exactement le déficit de la fonction uréogénique. Plusieurs fois remanié, ce coefficient actuellement s'exprime comme suit :

$$\frac{\text{N ammoniacal} + \text{N aminé}}{\text{N uréique} + \text{N ammoniacal} + \text{N aminé}}$$

A l'état normal, ce coefficient oscille aux environs de 7. D'après Dreschel, l'urée se forme aux dépens de l'ammoniaque et l'ammoniaque urinaire est de l'ammoniaque non transformée en urée.

En réalité, l'ammoniaque éliminée est surtout un corps qui sert à lutter contre l'acidose et qui, par suite, n'est pas uréifiée.

C'est pourquoi Lanzenberg a donné au coefficient de Maillard la formule que nous venons de rappeler. C'est donc un témoin d'acidose.

Nash et Bénédiet [3], en 1921, démontrèrent que dans le sang l'ammoniaque ne préexiste pas et que le sang de la veine rénale est plus riche en ammoniaque que celui de l'artère rénale. Dès lors l'ammoniaque urinaire serait d'origine rénale et non pas hépatique.

Néanmoins, malgré cette théorie, le coefficient de Maillard continue à apporter de précieux renseignements à la clinique. D'ailleurs, étant donné qu'il existe entre l'acidose sanguine et l'excrétion d'ammoniaque une relation de cause à effet, il y a lieu de continuer à utiliser en clinique le coefficient de Maillard.

M. le Professeur Savy et L. Velluz n'ont-ils pas montré, en effet, que dans la recherche souvent difficile de l'étiologie des affections ascitiques, le coefficient de Maillard pouvait rendre de grands services. L'amélioration sous l'influence des traitements, dans la cirrhose ou l'amibiase, s'accompagnant d'une baisse du coefficient, on peut ainsi vérifier l'évolution de la maladie.

II. — Coefficient de Maillard, créatinine et Parkinsonisme.

Notre Maître, M. le Professeur Froment et Velluz [1] ont étudié le coefficient de Maillard-Lanzenberg et la créatinine urinaire chez quarante parkinsoniens. Nous allons brièvement résumer leurs travaux.

Ils ont constaté que, dans 78 % des cas observés, le coefficient était plus élevé que chez un sujet sain, pouvant atteindre 15, 20 et même 30.

Cette élévation d'ailleurs n'apparaît qu'à certaines heures, principalement dans les urines recueillies au réveil et au coucher. Elle est donc très différente de l'élévation constante du même rapport au cours de l'insuffisance hépatique (Savy et Velluz [4]).

En outre, aucun trouble hépatique ne peut être mis en cause pour expliquer le phénomène; clinique et laboratoire sont unanimes à l'affirmer. L'azote ammoniacal urinaire est d'ailleurs seul en cause, comme l'a montré Velluz par des microdosages d'ammoniaque par la technique de Fontès et Yovanovitch.

Si l'ammoniaque urinaire est d'origine rénale, il semble que cette ammoniurie puisse être attribuée à une élimination parallèle d'éléments acides.

En outre, Velluz a mis en évidence dans les urines des malades examinés de l'acide lactique qu'il a caractérisé sous forme de son sel de zinc (caractères micro-cristallins, réaction colorée d'Hopkins).

Confirmant les travaux de Popesco, Marinesco et Kock, Velluz a en outre constaté une créatininurie élevée.

L'exagération de l'ammoniurie et de l'élimination de l'acide lactique ont conduit M. Froment et Velluz à se demander si *la rigidité parkinsonienne n'est pas génératrice d'acidose*. Telle est la question qu'ils posaient dans une note communiquée à la Société de Neurologie de Paris, le 4 novembre 1926.

D'après eux, en outre, si l'on admet le schéma classique d'une dualité dans le métabolisme musculaire, fonction clonique liée à l'élimination de créatinine, fonction tonique liée à la production d'acide lactique, il semble que la rigidité parkinsonienne, par l'intervention de ces deux fonctions, corresponde à un état plus complexe que l'hypertonie simple. Ses variations, selon l'attitude statique ont d'ailleurs conduit M. Froment à penser que cette rigidité s'apparente plutôt à une contraction soutenue.

Avant d'exposer nos propres travaux, nous nous devons de rappeler ces expériences princeps qui, à chaque instant, nous ont été d'un précieux concours dans l'orientation de nos recherches et l'interprétation des faits observés.

CHAPITRE II

LA RÉSERVE ALCALINE

I. — **Equilibre acido-basique.**

Le maintien de l'alcalinité du sang et des milieux vitaux à un degré constant a une importance physiologique de premier ordre. Comme l'a dit Claude Bernard « la fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre et indépendante ».

On est convenu d'appeler réserve alcaline le taux des bicarbonates métalliques contenus dans le sang.

Le terme « réserve alcaline » a été créé par Van Slyke. Ce terme s'est imposé à l'usage pour des raisons de commodité du langage. Mais quiconque l'entendrait pour la première fois, ne manquerait pas de se méprendre sur son sens conventionnel. Il l'interpréterait, sans doute, comme la dénomination d'un stock d'alcali de réserve auquel recourt l'organisme, après épuisement de son stock d'alcali de service.

Comprendre les choses ainsi serait se conformer à la logique des mots, mais prendre le contre-pied des conventions. Du moment que réserve alcaline signifie taux de bicarbonate sanguins, cette expression désigne par cela même taux de l'alcali en service actuel dans le sang. Quant à la réserve alcaline, au vrai sens du mot, c'est l'alcali que l'organisme peut se créer, aux dépens du

NaCl, par exemple, en supplément des bicarbonates en service, alcali qui n'a pas reçu jusqu'ici de dénomination spéciale. Par chute de la réserve alcaline, on est convenu de signifier un abaissement du taux des bicarbonates sanguins et l'on ne peut nullement dire par là que le stock des substances, aux dépens duquel l'organisme peut se créer un nouveau stock d'alcali, ait diminué.

C'est grâce aux travaux d'Hendersen, de Van Slyke, R. L. Lévy, Hasselbach, Nash et Bénédicte qu'a été mis en évidence le rôle du système carbonate et bicarbonate dans le fonctionnement du mécanisme régulateur de la concentration ionique des humeurs de l'organisme.

A l'ancienne conception d'alcalinité ou d'acidité déterminée par titration au moyen de réactifs grossiers, tels que le tournesol ou la phtaléine, s'est substituée celle plus précise de concentration ionique en hydrogène ou oxydryle CH , COH ou tout simplement CH , qui découle des théories d'Arrhenius sur la dissociation électrolytique et hydrolytique des sels.

Le dynamisme chimique est déterminé non par une acidité ou alcalinité globale, mais uniquement par l'acidité ou alcalinité « actuelle », donnée par la concentration ionique qui automatiquement pourra puiser ou reverser selon les cas dans la « réserve », c'est-à-dire dans l'acidité ou l'alcalinité potentielles.

II. — Mécanisme régulateur de l'équilibre acido-basique.

Les mesures électrométriques du PH montrent la fixité du PH de l'organisme qui ne varie qu'au moment de la mort. Cette fixité ne pouvait évidemment être assurée

que grâce à un mécanisme régulateur, d'une grande précision et très compliqué.

C'est au niveau du sang que s'opèrent principalement les transactions. Les fonctions éliminatoires pulmonaires et rénales rejettent à l'extérieur les indésirables et maintiennent l'équilibre vital.

Le mécanisme régulateur, qui assure dans les milieux vitaux l'équilibre entre les acides et les bases, a été élucidé par les recherches d'Henderson : dans une solution, cet équilibre est nécessairement modifié si l'on y ajoute un acide ou une base. Mais certaines substances amortissent en quelque sorte cette réaction et atténuent le déséquilibre.

Dans le sang, c'est principalement les phosphates et les carbonates qui assurent la constance de l'alcalinité ionique.

Le mélange des deux systèmes : acide carbonique et bicarbonate, phosphate monosodique et disodique est très efficace, comme l'a fait voir Henderson, pour maintenir la réaction du sang. En outre, les albumines amphotères du sang peuvent concourir à cette régulation.

L'organisme se défend contre l'acidité du sang par plusieurs moyens :

a) Neutralisation des acides par les alcalis (surtout K et Na, mais aussi (Mac Crudden) calcium et magnésium) empruntés aux sels à acides faibles, avec mise en liberté d'acide carbonique, éliminé par le poumon aussitôt.

b) Elimination rénale d'acides libres ou de sels acides.

c) Par une fonction aminogène récemment prévue par Nash et Bénédic, puis établie par Ambard : aux dépens de l'urée se fabrique NH_3 qui se substitue aux

bases fixes et élimine sous forme de sels ammoniacaux l'anion dangereux, tandis que celles-ci reprennent leur place dans les systèmes tampons.

Ainsi, un premier témoin de la tendance acidogène de l'organisme est l'apparition dans les urines d'une quantité anormalement grande de sels ammoniacaux.

Si l'afflux acide augmente sans contre-partie basique, les sels ammoniacaux augmenteront dans l'urine, tant que le rein ne sera pas débordé et en cas de défaillance, celle-ci échappe à l'observation clinique. L'intoxication acide élimine au dehors les bases fixes qui ne devaient servir que de convoyeurs des anions jusqu'au rein, la réserve alcaline baisse dans le plasma; la concentration en ions H augmente CH plus grand si l'on veut PH (l'inverse de son logarithme devient plus petit).

Pour y parer, les hémoglobines alcalins des hématies livrent leurs bases, mais pour être ralentie, la baisse de la réserve alcaline n'en n'est pas moins sûre. A ce moment où il y a décompensation, on peut saisir le phénomène en mesurant le PH ou en évaluant l'état de la réserve alcaline.

III. — Méthodes de détermination dans la réserve alcaline.

La dysrégulation de l'équilibre acido-basique peut donc se faire soit en mesurant le PH, soit en évaluant l'état de réserve alcaline (R. A.).

La détermination du PH est assez peu éloquente, car ses variations sont de faible amplitude, aussi son intérêt clinique est relatif.

Quant à la réserve alcaline, considérée comme le dosa-

ge des bases résiduelles, elle serait bien difficile à connaître. Mais on peut l'envisager comme le reliquat du système tampon primitif, c'est-à-dire comme la proportion des bases encore unie à CO^2 dans le système CO^3H^2 CO^3HNa .

Indirectement, de la quantité de CO^2 qui est encore unie à ces bases, on pourra en déduire la proportion du système encore existante, c'est-à-dire la mesure de l'intoxication.

PRINCIPES DE MÉTHODES.

Depuis les travaux de Zuntz et d'Hamburger, un grand nombre de méthodes ont été proposées.

On peut les classer en trois groupes :

1° Action du vide ou d'un courant d'air sur le plasma additionné d'acide titré et détermination de l'acidité du mélange final ou de son PH (Van Slyke, Cullen, Guillaumin [10]).

2° Evaluation gazométrique du CO^2 total du sang, libéré de celui-ci par un acide pour en détruire la part qui s'y trouve à l'état de bicarbonates à l'aide de tables ou mieux en fonction du PH précédemment déterminé. (Techniques de Van Slyke [12], Henderson, Chamberlain [4]).

3° Evaluation de l'alcali devenu libre quand on a chassé CO^2 (Mariott).

IV. — Variations pathologiques de l'équilibre acido-basique.

Le maintien de l'alcalinité ionique du sang et des milieux vitaux en général à un degré constant a une importance physiologique énorme.

A l'état pathologique, l'accroissement des alcalis fixés par les acides et surtout la diminution de la réserve alcaline s'observent dans certains états auxquels s'applique le nom d'« acidose » et auquel s'oppose le nom d'« alcalose ». Les travaux de Naunyn et de son école avaient assigné au domaine de l'acidose des limites étroites : limites pathogéniques, intoxication par les corps de la série acétonique ; limites cliniques, son apparition au cours du diabète.

Par la suite, la signification clinique du terme acidose s'était néanmoins élargi.

La réaction du sang risque d'être modifiée par les acides les plus variés (lactique, phosphorique, carbonique) sans qu'il soit besoin d'une production anormale d'acétone ou de ses précurseurs. Aussi est-il juste, de réserver, avec les auteurs américains, le nom d'« acido-cétose » à la formation excessive de corps cétoniques, concomitante avec un état acidosique et celui « d'acidose simple » à l'état déterminé par une modification dans le sens de l'acidité de la réaction humorale.

A. — ACIDO-CÉTOSE.

Le diabète constitue le cas le plus courant d'acido-cétose. Ce n'est pas une complication du diabète, mais bien un symptôme de la forme grave du diabète sucré. Son mécanisme et son traitement a fait l'objet de travaux remarquables (M. Labbé et Nepveux [12]). Un autre type clinique rattaché à l'acido-cétose est connu sous le nom de vomissements acétonémiques décrits par Lombard en 1861, puis Comby et Marfan [16].

Enfin, l'acidose compliquée de cétose a été mise en évidence chez l'homme par Labbé et Nepveux [12] et chez le cobaye par Mouriquand et Leulier [13].

B — ACIDOSE SIMPLE.

Généralités : Quant au « syndrome acidosique simple » (M. P. Weill, Labbé), il existe à côté d'autres syndromes cliniques dans de nombreuses maladies.

En clinique, on l'a étudié dans les affections pulmonaires chroniques, Scott, dans la tuberculose (L. Dautrebande et W. Davies [5]), (P. Delore [6]).

La néphrite chronique ou aiguë fréquemment accompagnée d'acidose (Weill et Guillaumain, P. Delore [6]), et il semble que dans l'intoxication urémique, l'azotémie joue un rôle exceptionnel (Hugounenq et Florence [11]) et l'acidose un rôle de premier plan. On a même cherché à rapprocher le coma diabétique des troubles rénaux d'acidose. Froment, Sédaillan et Chambon [8], Savy et Mazel ont noté des rétentions d'urée considérables dans le coma diabétique.

Acidose et travail musculaire : Enfin, au cours des maladies nerveuses, la réserve alcaline peut subir des modifications appréciables. Bailling et Reznic [3] constatent que chez les épileptiques, entre les accès elle varie entre les limites normales et qu'après l'accès clonico-tonique, elle baisse et que cet abaissement dépend de l'intensité des contractions musculaires et de l'acide lactique qui en résulte. La diminution de la réserve alcaline après les accès convulsivants s'explique par la physiologie normale du travail musculaire. Germetot [9] a, en outre, constaté des modifications de l'élimination urinaire (élé-

vation du coefficient de Maillard, excrétion exagérée d'ammoniaque et d'acides) dans l'épilepsie essentielle, modifications qu'il rapporte aux réactions de fatigue et d'usure dues à l'effort-clonique musculaire.

V. — Acidose et parkinsonisme Travaux personnels.

L'effort musculaire prolongé semble donc provoquer chez le parkinsonien (Froment [8]) tout se passe comme si une acidose et tendre à diminuer la réserve alcaline. Or, avant tout dystasique, il présentait à l'origine un fléchissement du tonus de sa musculature statique et y remédiait instinctivement, tant bien que mal, à la manière dont l'homme normal pare au risque d'un déséquilibre inopiné. Cette rigidité de déséquilibre témoin de l'état de vigilance musculaire a pour résultat un état de contraction soutenue qui a pour effet d'exhausser le niveau du tonus de la musculature générale et, par suite, celui de la musculature statique, tout comme la manœuvre de Jendrassik exhaussé le niveau du tonus.

Le parkinsonien serait dès lors un homme condamné pour sauvegarder sa statique à vivre en Jendrassik « semi-permanent ».

Campbell et Wibster ont montré que l'exercice musculaire, dans ses différentes modalités (contraction soutenue comprise) provoque une élimination d'acide lactique. Froment et Velluz ont établi [8] que l'état parkinsonien était véritablement générateur d'acidose et ils en veulent pour preuve les décharges considérables d'ammoniaque urinaire, l'élévation du coefficient de Mail-

lard et la présence dans l'urine d'acide lactique que Vel-luz a caractérisé sous forme de sel de zinc. Ces auteurs s'étaient demandés si, parallèlement à ces tests urinaires d'acidose, la réserve alcaline n'était pas sujette à variation. Nous avons continué systématiquement cette étude et nous avons déterminé la réserve alcaline chez nos malades par la méthode de Chambon [4].

Voici les chiffres que nous avons obtenus :

47	53	62
48	56	62
49	58	62
50	60	63
50	60	63
52	61	64

Les limites de variations de la réserve alcaline chez le normal, données par les Américains sont 53 et 77. Les auteurs français estiment ces limites exagérées et proposent les uns de 60 à 70 (Chambon), les autres de 52 à 72 (P. Delore).

A l'état pathologique Mayers a établi une échelle de gravité qui est la suivante :

Réserve alcaline de	{ 50 à 40 acidose latente ou légère.
	{ 40 à 30 acidose franche.
	{ au-dessous de 30 : acidose grave.

Très souvent, plusieurs dosages ont été faits chez un même malade et les chiffres trouvés montrent que la réserve alcaline varie d'un jour à l'autre, mais dans des proportions très faibles. *Dans la majorité des cas, la réserve alcaline de nos malades était comprise entre 50 et 70. Rarement elle descendait au-dessous de 50 sans jamais atteindre 40.* Il semble donc que malgré une sur-

production de déchets acides, les mécanismes régulateurs interviennent chez les parkinsoniens efficacement pour maintenir d'une façon souvent parfaite la fixité rigoureuse de la réaction du milieu intérieur.

Le désastre qui serait provoqué par l'installation des ions acides est évité le plus souvent par le régulateur rénal (élimination d'urine acide et excrétion considérable d'ammoniaque qui convoie jusqu'au rein l'anion important).

Dans la majorité des cas l'afflux acide est enrayé et le rein n'est point débordé. *La dysrégulation, l'acidose latente, semblent être exceptionnelles.* Nos résultats confirment pleinement les premiers chiffres obtenus par Velluz et infirment en partie ceux d'Urechia et S. Mihailescu [21] qui, sur quinze cas, en ont trouvé neuf où la R. A. était inférieure à 50 et six où elle était comprise entre 54 et 60.

Nos conclusions permettent de s'expliquer la constance de la teneur du sang en acide lactique, chez les parkinsoniens, fait mis en évidence dans un travail d'Urechia et Groza [21]. Cette fixité serait incompréhensible si elle était concomitante d'une diminution notable de la réserve alcaline.

En manière de conclusion, nous pouvons dire que la *sidération de l'appareil musculaire des parkinsoniens, qu'imprègnent les produits de son catabolisme, ne semble pas être imputable à l'acide lactique qui, éliminé à mesure par le rein, n'amène pas de troubles sérieux de l'équilibre acido-basique.*

CHAPITRE III

LE PHOSPHORE SANGUIN

Le phosphore est un élément normal de l'organisme et sa proportion y est fort considérable, c'est le constituant essentiel des noyaux et des cellules. Il abonde dans le squelette, le lait, les éléments sexuels, les tissus glandulaire et nerveux. Il est indispensable pour la fixation de l'albumine par l'économie animale [1].

Dans l'organisme, le phosphore est toujours combiné soit sous forme inorganique à l'état de phosphates minéraux, soit sous diverses formes organiques.

A. — PHOSPHORE SALIN.

Les composés inorganiques les plus anciennement connus sont des sels solubles tels que les phosphates de potasse, soude, alcalino-terreux, soit insolubles, tels que phosphates de magnésium et tricalcique.

Toutes les humeurs contiennent des phosphates dissous. Chez les animaux, comme chez les végétaux (Vaudin) le phosphate tricalcique serait solubilisé par la présence de sucres et de sels à acide organique fixe (malates, citrates).

B. — PHOSPHORE ORGANIQUE.

Les composés organiques du phosphore sont très variés. Les principaux sont les phosphatides, les nucléines, les nucléo-protéides, et les éthers phosphoriques.

Les *phosphatides*, rangés en raison de leurs solvants dans les lipides, ont une formule qui comprend autour d'un groupe central d'acide phosphorique un alcool, qui est presque toujours de la glycérine, des acides gras et une base azotée, qui est principalement la choline. Les principaux phosphatides sont les *lécithines*, qui sont des dérivés de l'acide glycérophosphorique dans lesquels les deux fonctions alcools de la glycérine sont éthérifiées par un acide gras (souvent stéarique) et dont un hydrogène acide est remplacé par un radical alcoyle provenant de la choline.

Les *lécithanes* de Kock en sont très voisins. La *jécorine*, la *céphaline*, la *sphingomyéline*, la *myéline* sont les phosphatides les plus fréquents à côté des *lécithines*.

Les *nucléo-protéines* se trouvent surtout dans les noyaux cellulaires dont elles forment la chromatine. Sous l'action des acides faibles et du suc gastrique, les nucléo-protéines donnent des composés plus simples, ce sont les nucléines. Des nucléo-protéines, il faut rapprocher les phospho-protéines qui en dérivent ; à ces dernières se rattachent à leur tour les para-nucléines.

Les *éthers phosphoriques* se divisent en deux catégories :

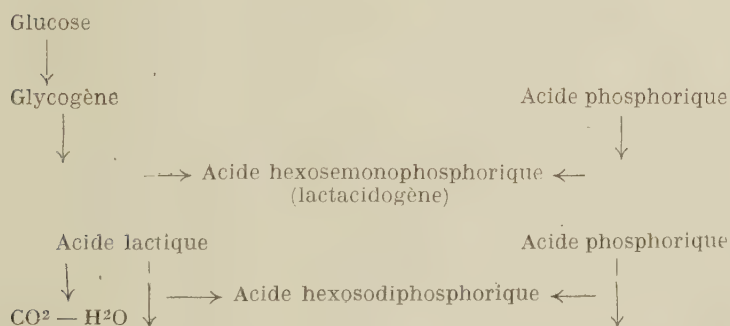
a) Les acides glycéro-phosphoriques qui contiennent de la glycérine et qui abondent dans le cerveau, le sang, les muscles, les urines.

b) Les acides hexose-phosphoriques, combinaison de sucre et de phosphate, vu pour la première fois en 1901. Ce sont des éthers de sucre en C⁶.

Embden, en 1924, montra que le précurseur de l'acide lactique dans la contraction musculaire, entrevu par Flechter et Hopkins, était de l'acide hexosephosphorique et l'appela « lactacidogène ».

Le glucose serait transformé en acide lactique par le stade : méthylglyoxal, aldéhyde glycérique, etc., et il semble que les muscles soient capables de reconstruire inversement un sucre qui sert à élaborer le glycogène. Et c'est le glycogène fabriqué par le muscle qui se combine chez l'animal à l'acide phosphorique pour donner le lactacidogène.

Le schéma suivant, donné par M. le Professeur Florence et J. Enselman, représente clairement la suite des réactions.



Le dosage du phosphore, sous ses diverses formes dans le sang et les tissus de l'organisme humain, à l'état normal ou pathologique, a déjà longtemps attiré l'attention des chercheurs. Katz, en 1896, étudie les différentes combinaisons du phosphore dans les muscles.

En 1921, Lemeland dosa dans le sérum le phosphore lipoïdique total.

En 1924 et 1925, notre Maître M. le Professeur P. Manceau [8] étudia les variations des lécithines dans les organes et le sang, sous l'influence des anesthésiques généraux.

M^{me} et M. Enselman [2 bis], en 1927, ont contribué à l'étude des formes organiques du phosphore dans les néoplasmes.

Notre Maître, M. le Professeur G. Florence [3], et Tsen Zola ont récemment établi la répartition du phosphore dans le plasma des diabétiques et le rapport entre les différentes formes de cet élément.

Enfin, notre Maître M. le Professeur Morel [10], et Aalam ont étudié, en 1928, la répartition du phosphore dans le sang humain chez le normal et le tuberculeux.

LE PHOSPHORE SANGUIN CHEZ LES PARKINSONIENS.

L'acide hexosephosphorique, nous venons de le voir, joue un rôle fondamental dans la contraction des fibres musculaires, et dans cette action, les acides phosphorique et lactique semblent l'un et l'autre devoir être mis en cause. MM. Froment et Velluz [4], après avoir étudié l'élimination urinaire de l'acide lactique chez les parkinsoniens, ont établi qu'en outre chez ces malades le rapport $\frac{\text{phosphate}}{\text{urée}}$ était très souvent diminué. C'est pourquoi nous nous sommes demandés si parallèlement le phosphore salin sanguin ne subissait pas une variation de même ordre.

Disons d'abord que le phosphore sanguin est réparti sous diverses formes que résume le tableau suivant :

Phosphore total.	{	Phosphore salifié.	
		{	Phosphore organique étherifié.
			Phosphore organique lipoidique.
			Phosphore organique protéidique.

Dans le sang de nos malades, nous avons dosé le phosphore total, le phosphore salifié et le phosphore organique global.

MÉTHODE EMPLOYÉE.

Parmi les méthodes de dosage du phosphore, la plus connue est celle de Neumann [5] Iversen qui consiste à dissoudre le précipité de phosphomolybdate d'ammonium bien lavé dans une quantité déterminée de soude titrée. On porte à l'ébullition et on titre l'excès d'alcali par une solution acide, de titre correspondant à la solution alcaline. M. le Professeur Leulier a montré que la formol-titration était applicable au dosage de l'acide phosphorique. Cette excellente méthode ne peut être utilisée en microchimie.

Les méthodes colorimétriques sont très en faveur dans les applications biologiques. R. D. Bell et E. Doisy en ont établi une pour le phosphore, en 1920. Denigès, en 1921, a décrit une méthode céruléo-molybdique, avec emploi du protochlorure d'étain récent.

En 1923, E. Manceau et Zizine [7] ont mis au point cette méthode pour les dosages des lécithines du sang. Cette technique a été d'ailleurs utilisée par notre Maître M. le Professeur P. Manceau [8], dans sa thèse sur les variations de l'adrénaline et des lécithines dans les orga-

nes et le sang du cobaye, sous l'influence des anesthésiques généraux.

Enfin, Machebœuf [6], récemment, a publié une micro-méthode de dosage du phosphore, dont voici le principe. Le phosphore est précipité en milieu acide à l'état de phosphomolybdate d'ammonium, le précipité est recueilli, lavé à l'alcool jusqu'à neutralité des liquides de lavage, et dissous dans un excès connu de soude N/25. On chasse à l'ébullition l'ammoniaque et on titre en retour l'excès de soude en présence de phénolphthaléine.

Nous ne décrirons pas en détails la méthode, nous soulignerons seulement quelques points de technique et quelques modifications personnelles.

a) DESTRUCTION DE LA MATIÈRE ORGANIQUE.

Destruction sulfonitrique : 1 centimètre cube de sang, puis 1 centimètre cube d'acide sulfurique concentré pur sont introduits dans un tube à essai, on porte à l'ébullition avec une petite flamme. Après dix minutes on laisse refroidir et on ajoute 1 centimètre cube d'acide azotique fumant, on fait bouillir à nouveau. Quand les vapeurs nitreuses ont disparu, il se fait une teinte brune et on ajoute quelques gouttes d'acide azotique fumant. On termine la destruction jusqu'à décoloration complète ou simple persistance d'une teinte jaune paille.

Machebœuf a également [7] préconisé une méthode de destruction par le réactif sulfo-nitro-permanganique.

Méthode personnelle : Devant la longueur des techniques précédentes, nous avons eu l'idée d'appliquer au microdosage du phosphore total sanguin, la méthode sulfo-perchlorique préconisée par Lematte pour la minéralisation des produits opothérapiques.

Quant au lavage du précipité, il nous a paru indispensable de le prolonger longuement. Nous le considérons comme terminé lorsque le liquide filtrant ne faisait plus virer la phtaléine du phénol additionnée de quelques gouttes de soude N/25.

Enfin, c'est dans un Erlenmeyer que nous avons opéré pour chasser l'ammoniaque et nous prolongions, par mesure de précaution, l'ébullition cinq minutes après la disparition apparente de cette base.

Si nous insistons sur ces détails, c'est qu'ils sont cause fréquente d'insuccès pour un expérimentateur non averti.

c) DOSAGE DU PHOSPHORE SALIN.

5 centimètres cubes de sang aussitôt après le prélèvement étaient additionnés de 15 centimètres cubes d'eau distillée, puis, après agitation, de 5 centimètres cubes d'une solution d'acide trichloracétique à 5 %, nous mélangeons avec soin au moyen d'un agitateur. Après filtration, nous obtenions un liquide qui représentait le cinquième de son volume de sang.

Le dosage du phosphore salin était opéré sur 10 centimètres cubes de filtrat.

d) DOSAGE DU PHOSPHORE ORGANIQUE.

Pour avoir le phosphore organique, nous avons retranché du chiffre de phosphore total celui représentant le phosphore anorganique. Nos dosages, toutes les fois qu'il l'a été possible de le faire, ont été exécutés sur deux prises d'essais et dans le tableau suivant, nous donnons les moyennes obtenues ;

P. total	P. organique	P. inorganique	P. organique
			P. inorganique
0,320	0,280	0,040	7
0,358	0,323	0,035	9,2
0,240	0,195	0,045	4,3
0,246	0,215	0,031	6,9
0,242	0,182	0,060	3
0,480	0,430	0,050	8,6
0,462	0,412	0,050	8,2
0,415	0,365	0,050	7,3
0,313	0,281	0,032	8,7
0,363	0,325	0,038	8,5
0,358	0,298	0,060	4,9
0,392	0,332	0,060	5,5
0,320	0,260	0,060	4,3
0,350	0,315	0,035	9

Avant de commenter nos résultats, nous rappellerons les données considérées comme classiques.

Le taux du phosphore total sanguin varie individuellement ; le sexe en particulier aurait une certaine influence ; chez l'homme il serait plus élevé.

Le rapport entre les formes organique et anorganique du phosphore sanguin resterait à peu près constant, tout en subissant d'ailleurs l'influence de conditions physiologiques mal déterminées.

M. le Professeur G. Florence et Tsen Zola [3] ont, en outre, établi que dans le plasma, le phosphore organique évolue dans le même sens que le sucre, tandis que le phosphore minéral augmente pendant que le sucre diminue et inversement.

Dans le plasma, le phosphore salin est de 0,029 et diminue chez les diabétiques ; le phosphore organique total y est de 0,047 et augmente chez les diabétiques.

Dans le sang total, le phosphore salin varie physiologiquement entre 0 gr. 045 et 0 gr. 06 par litre.

On voit dès lors que les chiffres enregistrés chez les parkinsoniens pour le phosphore anorganique, bien que *restant souvent dans ces limites peuvent s'abaisser au-dessous de normale et atteindre des taux de 0,038, 0,035 et même de 0,031.*

Il nous a été impossible de saisir chez les parkinsoniens une relation entre les variations du sucre et celles du phosphore salin.

Quant au phosphore total, il reste dans les limites physiologiques.

Le rapport $\frac{\text{P. organique}}{\text{P. minéral}}$ ayant donné des chiffres trop dispersés, aucune indication ne peut en être tirée.

MM. Froment et Velluz [4], en se basant sur les considérations théoriques et expérimentales, ont montré que l'état parkinsonien est générateur d'acidose. L'acide lactique dans ce syndrome est éliminé en quantité considérable, par l'urine. Gyorgy a en outre établi que, *in vitro*, l'acide lactique diminue la quantité de phosphore inorganique.

On peut se demander si l'*acidose lactique*, notée chez les parkinsoniens, qui par ailleurs ne modifie pas sensiblement l'équilibre acido-basique, ne doit pas être mise en cause pour expliquer l'hypophosphatémie anorganique qui peut exister chez ces malades.

Ne convient-il pas encore de mettre en parallèle cette diminution du P. salinifié avec celle qui accompagne souvent la rigidité musculaire tétanique (Urechia et Popovici [10].

CHAPITRE IV

CHOLESTÉRINE

I. — Généralités.

La cholestérine ou mieux le *cholestérol* — pour se conformer aux règles de la nomenclature chimique et **aux résolutions** du Congrès de Chimie de Londres de 1909 [14] — est le représentant principal d'un groupe d'alcools polycycliques non saturés qui, de par le rapport du nombre d'atomes de carbone au nombre d'atomes d'hydrogène de la molécule, se place au voisinage des polyterpènes et que l'on désigne du terme général de stérols : ergostérols, brassicastérols, etc., et les cholestérols animaux ou zoostérols : cholestérols, isocholestérols, spongostérols. On range communément le cholestérol dans le groupe des lipides, groupe hétérogène, très mal défini, groupe plus biologique que chimique.

On définit les *lipides* comme des substances présentant avec les graisses une certaine analogie et *ayant notamment la propriété d'être solubles dans les dissolvants de ces dernières : alcool, éther, chloroforme, benzine...*

Le cholestérol a été découvert en 1775 par Conradi dans les calculs biliaires. C'est Chevreul, en 1815, qui en fit la première étude et lui donna son nom. Il a été ensuite successivement isolé de la bile de l'homme et des

animaux ; du cerveau (Couerbe), du sang (Denis), du jaune d'œuf (Gobby). On l'a rencontré depuis dans tous les tissus et dans tous les liquides de l'organisme où il se trouve en partie à l'état libre, en partie sous forme d'éthers en combinaison avec les acides gras.

Le cholestérol se comporte comme un alcool et se combine aux acides pour donner des éthers (acétate, benzoate, etc.), avec les acides gras en particulier, on obtient des éthers qui ont la consistance des graisses et possèdent tous les caractères des lipoides.

Le cholestérol se combine à la digitonine, glucogalactoside, extrait de la digitale, pour donner un produit insoluble. On a fondé sur cette réaction un procédé de dosage.

Le cholestérol et ses éthers donnent de très belles réactions colorées, nous n'en retiendrons que trois :

Réaction de Salkowski : On dissout quelques centigrammes de cholestérol dans 1 à 2 centimètres cubes de chloroforme et on ajoute un égal volume d'acide sulfurique concentré et l'on agite. La solution chloroformique prend une coloration violette, puis rouge cerise et finalement pourpre qui persiste 24 heures, tandis que la couche sous-jacente d'acide sulfurique accuse une fluorescence verte.

Réaction de Liebermann : Dans 1 à 2 centimètres cubes de chloroforme, on dissout quelques milligrammes de cholestérol, on ajoute dix gouttes d'anhydride acétique et deux ou trois gouttes d'acide sulfurique concentré. Il se produit une coloration rose, puis bleue, à laquelle fait place une magnifique coloration verte.

Signalons qu'en dehors du cholestérol, cette réaction

est donnée par les phytostérols et aussi par des corps auxquels on attribue une constitution chimique voisine. Les glucosides du groupe des strophantines donnent une très belle réaction de Liebermann, qui est quantitative, comme l'ont montré notre Maître, M. le Professeur Leulier, et notre ami Griffon [8].

Réaction de Pettenkoffer : Dans sa forme originale, cette réaction est produite par la cyclisation des pentoses en furfurole, sous l'action de l'acide sulfurique. Elle s'applique au cholestérol avec lequel elle donne une coloration bleue. En utilisant le furfurole et l'acide sulfurique cette réaction a été appliquée par Coquelet au microdosage du cholestérol sanguin. MM. Leulier et Griffon ont montré que cette réaction est donnée aussi par la strophantidine, deuxième preuve en faveur de la parenté entre la constitution de la strophantidine et celle du cholestérol.

Phénomène de la biréfringence : Les éthers du cholestérol sont anisotropes et fournissent au microscope polarisant l'image des croix de polarisation. Ils partagent cette propriété avec les cérébrosides et certains phosphatides. Par contre, le cholestérol libre, les acides gras du cholestérol sont isotropes. MM. Leulier et Noël [8] ont établi une méthode de détection microchimique du cholestérol utilisant la combinaison que fait le cholestérol avec la digitonine.

II. — Biochimie du Cholestérol.

ORIGINE DU CHOLESTÉROL. — Le cholestérol de l'organisme tire en partie son origine de l'alimentation par l'apport du cholestérol animal [1] et des phytostérols

(Dorée et Gardner) ; mais il n'est pas douteux qu'une partie importante est synthétisée dans l'organisme (Hugounenq [6]). La cellule végétale n'est pas seule capable de produire du cholestérol. Par l'administration de régime gras, ne comportant ni cholestérol ni phytostérols, il est possible de produire une hypercholestérolémie considérable qui ne peut se comprendre par la mobilisation de réserves de cholestérol contenues dans les tissus, puisque le taux du cholestérol des tissus est une constante qui se maintient quelles que soient les conditions alimentaires. De plus, il est fréquent de rencontrer en pathologie l'apparition d'hypercholestérolémies notables, hors de proportion avec le faible apport cholestérolémique alimentaire, qui par ailleurs ne peuvent s'expliquer par un processus autophagique.

Certains organes semblent plus particulièrement adaptés à la fonction cholestérigène. C'est ainsi que la richesse de la substance corticale des *capsules surrénales* en cholestérol leur a fait attribuer un rôle prépondérant dans la production de cette substance. Notre Maître M. le Professeur Leulier [8], étudiant ce phénomène chez le chat, a montré que les surrénales n'ont pour ainsi dire fait leur plein de cholestérol que vers la fin de la cinquième semaine.

Certains poisons, comme le phosphore, l'arsenic, provoquent de l'hypocholestérolémie chez le chien. Mouriquand et Leulier [8] ont établi que l'intoxication par le gaz d'éclairage ou l'hydrogène arsénié n'ont pas d'influence sur la répartition du cholestérol dans les organes du cobaye ; par contre, ils ont constaté que dans l'avitaminose C, seules les surrénales s'appauvrissent en cho-

lestérol, alors que les autres organes, foie, rate, poumons, et le sang lui-même conservaient leur teneur normale.

Le corps jaune, d'après A. Chaffard, est un organe formateur de cholestérol.

III. — Rôle biologique

PERMÉABILITÉ CELLULAIRE. — Le cholestérol avec les autres lipoides fait partie de la membrane cellulaire à laquelle Overton reconnaît une constitution essentiellement lipoïdique. Elle joue un rôle important dans la perméabilité de la cellule aux différentes substances et notamment dans la fixation des anesthésiques sur le tissu nerveux particulièrement riche en lipoides.

Notre Maître M. le Professeur P. Manceau [9] a remarqué que, sous l'influence du chloroforme et du protoxyde d'azote, il y aurait abaissement considérable de cholestérol et des lécithines dans les capsules surrénales, si on rapporte les résultats au kilogramme d'organes frais; mais il faut noter en outre l'augmentation du poids des surrénales sous l'influence des anesthésiques.

POUVOIR ANTIHÉMOLYTIQUE. — Le cholestérol joue un rôle important dans les phénomènes d'hémolyse. Il empêche l'hémolyse par les saponines (F. Ransom). La digitonine est aussi une hémolysine puissante. Sa combinaison avec le cholestérol lui enlève tout pouvoir hémolytique.

POUVOIR ANTITOXIQUE. — En 1897, Philalix [12] signale, le premier, le rôle antitoxique du cholestérol : la bile de serpent et des mammifères (Fraser [12]), même à dose minime peut neutraliser des doses mortelles de venin.

HYDROPHILIE. — Parmi les autres hypothèses sur le rôle du cholestérol dans l'organisme, il y a celle qui fait état de la propriété remarquable de ce corps à absorber une grande quantité d'eau qui se trouve ainsi retenue dans les tissus normaux.

CHOLESTÉROL ET VITAMINES. — Zucker et Barnett [17] ont attribué l'action antirachitique de l'huile de foie de morue à la présence d'une substance de la nature des stérols, probablement dérivée du cholestérol. Hess et Wienstock ont montré que le cholestérol, exposé à l'action des rayons ultra-violets, acquiert également des propriétés antirachitiques et photo-actives (S. Hamano [5]); il devient en effet susceptible d'impressionner une plaque photographique.

- L. Hugounenq et E. Couture [7], au cours d'une étude comparative de cholestérols d'origines diverses, ont constaté que seul le cholestérol extrait de l'huile de foie de morue impressionne la plaque photographique alors
- que ceux extraits des calculs biliaires ou du cerveau de bœuf, même après plusieurs jours d'exposition, n'ont aucune action sur la plaque sensible.

IV. — Métabolisme normal du Cholestérol.

Le cholestérol se trouve normalement dans toute cellule, c'est une preuve de l'activité du protoplasma.

Les tissus en contiennent des proportions variables. Le cerveau et le tissu nerveux sont les plus riches.

Pour le sang, il convient de distinguer les globules rouges et le sérum. Dans les premiers, le cholestérol est presque uniquement à l'état libre. Le quart seulement du

cholestérol du sérum est à l'état libre, le reste étant combiné aux acides gras, sous forme d'éthers oléiques et palmitiques.

Le taux normal du cholestérol total par litre de sérum est de 1,30 à 1,80 (Grigaut [3]) pour l'adulte, et de 1,25 chez l'enfant d'un an.

Une alimentation riche en cholestérol est capable d'augmenter le cholestérol du sérum. L'existence d'hypercholestérolémie alimentaire justifie l'institution de régimes ne comportant ni graisses, ni œufs. La grossesse augmente le cholestérol du sang (A. Chauffard, Guy Laroche).

La menstruation l'influencerait également.

Dans les liquides organiques, le taux du cholestérol est, dans la règle, bien inférieur à celui du sérum sanguin.

V. — Métabolisme pathologique.

L'état de maladie cause des troubles profonds dans le cycle du cholestérol. Ces modifications peuvent se traduire soit par des dépôts de cholestérol pur ou combiné à d'autres produits, soit par des différences dans les proportions de cholestérol du sang et des tissus ; ces différences peuvent être très profondes et de durée souvent considérable, suivant le degré de la maladie et de l'infection.

Les types les plus remarquables des dépôts sont les *calculs biliaires*.

Dans le *diabète*, il existe une hypercholestérolémie qui serait l'indice d'un bon état de la résistance hépatique (A. Grigaut [3]).

Le *mal de Bright* s'accompagne également d'une élévation de cholestérol, contrairement à ce qui se produit dans la néphrite aiguë. Enfin l'hypercholestérolémie est la règle dans l'*ictère* par rétention.

Son taux est de 3 à 4 grammes par litre de sérum.

Les *maladies infectieuses* influencent largement le taux du cholestérol.

VI. — Dosages du Cholestérol.

On peut classer en trois catégories les méthodes de dosage suivant qu'elles sont pondérales, colorimétriques ou biologiques :

1° *Dosages pondéraux*. On peut doser pondéralement la cholestérine soit à l'état pur (Grigaut [3]), soit à l'état de complexe digitinoside-cholestérol (Windaus [16]), ou encore sous forme de benzoate.

2° Les *procédés colorimétriques*, s'ils sont moins précis, ont le grand avantage d'être rapides et d'une approximation suffisante pour la clinique.

Ces méthodes sont basées soit sur la réaction de Liebermann-Bürchard — telle, par exemple, celle de Grigaut [3] que nous avons utilisée dans ce travail, — soit encore sur la réaction de Salkowski (O. Weltmann).

3° En dehors de ces dosages purement chimiques, on a proposé une méthode quantitative basée sur la propriété antihémolytique particulière que possède le cholestérol vis-à-vis de la *saponine* (L. Boidin et Flaudin [27]).

VARIATIONS DU CHOLESTEROL EN PATHOGÉNIE NERVEUSE.

Pour se rendre compte de l'importance du cholestérol dans les états nerveux, il convient de faire une courte description au point de vue morphologique et chimique de la matière nerveuse et spécialement celle du cerveau. On sait que le cerveau est constitué par une matière grise située à la périphérie et à l'intérieur par une matière blanche. Cette matière grise est formée de cellules nerveuses et de fibres, la matière blanche ne comprend que des fibres nerveuses.

Les fibres sont de simples conducteurs transportant l'influx nerveux.

Les fibres à myéline, elles, occupent de préférence la substance blanche qui doit, à leur myéline, la coloration qui les caractérise. Les fibres amyéliniques se rencontrent dans la substance grise et dans le sympathique. Dans la matière grise, ces fibres sont recouvertes par la gaine de Schwann, quand elles pénètrent dans la matière blanche elles sont couvertes d'une gaine de myéline.

Thudicum [15] a pu isoler du cerveau des protéides, des nucléides et des phosphoprotéides.

Kock, analysant le cerveau, a montré que la substance blanche est plus riche en cholestérol que la substance grise.

Partout où se trouve une matière nerveuse, le cholestérol est présent : « Pas de matière nerveuse, pas de cholestérol », a-t-on dit [10].

Dans le cerveau entrent des substances avides de cholestérol (acide lignocérilique de Levène, divers amino-

acides) qui retirent le cholestérol de la circulation et le déposent dans le cerveau.

Au point de vue chimique, cela s'explique aisément par le fait que le cholestérol possède un groupement hydroxyle qui peut être facilement éthérifié en présence des acides organiques et même des amino-acides (Abderhalden). On a donné à ce phénomène le nom de cholestérophilie.

La myéline, autrefois (Virchow) considérée comme une substance chimique spécifique, est en réalité toujours accompagnée de cholestérol (Benecke [4]). La double réfraction de la myéline doit être attribuée aux cristaux liquides de cholestérol contenus dans les tubes nerveux.

Le cholestérol dans la gaine de myéline sert de charpente résistante aux échanges biochimiques nutritifs de la matière nerveuse. Elle effectue ce travail probablement à l'aide de son groupement oxhydrile et de sa double liaison qui est capable de capter dans la circulation des substances nutritives (acides aminés).

Stefan Minovici [10] considère que le *cholestérol a un rôle isolant et protecteur dans les fibres ou les tubes nerveux*. Le cholestérol, en effet, a des propriétés semblables à celles des terpènes qui sont de merveilleux isolants pour le courant électrique.

Supposons, dit cet auteur, que pour des raisons morbides, les fibres deviennent pauvres en cholestérol, parce que celui-ci est entraîné ensuite dans la circulation. Qu'arrive-t-il alors ? Les sensations reçues par une fibre sont interceptées par la fibre voisine. De ce phénomène résultent les confusions caractéristiques des maladies mentales et nerveuses. Le cholestérol étant entraîné dans

la circulation, il est naturel que dans le cas de crises et d'accès nerveux, on trouve en général dans le sang un excès de cholestérol (hypercholestérolémie).

Cet excès de cholestérol peut apparaître aussi dans le liquide céphalo-rachidien qui est une humeur associée au sérum sanguin. Gorel et Pighini ont trouvé un excès de cholestérol dans le liquide céphalo-rachidien chez les malades atteints de maladies mentales.

L'hypocholestérolémie peut s'expliquer par le fait que les fibres jouissent du pouvoir naturel de fixer une quantité déterminée de cholestérol pour s'assurer un parfait isolement dans des circonstances normales. En temps de crises nerveuses, ces fibres perdent leur cholestérol ; toutefois, les fibres ne se trouvent que partiellement altérées, le phénomène est réversible ; aussitôt après la crise, la fibre recommence à fixer le cholestérol du sang pour retrouver son état normal d'isolement. Donc, le sang est à peu près toujours hypocholestérolémique. Dans certains cas graves toutefois, le déversement du cholestérol dans le sang n'est pas réversible : il y a hypercholestérolémie. Chez les aliénés, on note des variations sensibles du cholestérol sanguin. Stéfan Minovici [10] a remarqué que le taux du cholestérol varie dans les accès graves et suivant les accès. Dans les cas graves, on observe de l'hypercholestérolémie. Cet auteur admet un chiffre moyen de 1,40 à 1,80 de cholestérol chez les normaux.

Ornstein [11] a, lui aussi, noté la prédominance de l'hypercholestérolémie chez les aliénés, surtout chez les confus mentaux, dans la démence sénile, la pellagre, les psychoses affectives.

Gœbel (4) note une augmentation du cholestérol du liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale, la démence précoce et l'épilepsie (avant l'attaque). L'hypercholestérolémie domine, dans l'oligophrénie, l'épilepsie, d'après Ornsten. Pour Popea et A. Vicol [13], dans l'épilepsie, le cholestérol est plus abaissé pendant l'accès que pendant la période intercalaire.

Claude, R. Tagowla et Badonnel [3] affirment que l'hypercholestérolémie peut faire défaut au cours des épisodes aigus et subaigus de l'alcoolisme. Pour ces mêmes auteurs, on peut trouver un taux faible de cholestérol chez les sujets présentant des équivalents.

On voit combien la question de la cholestérolémie chez les aliénés et les nerveux a préoccupé et préoccupe encore de nombreux auteurs qui ont cherché à établir un rapport entre les variations du cholestérol, le diagnostic et l'évolution des troubles neuro-psychiques.

On sait qu'actuellement on a abandonné la théorie de certains auteurs, tels que Charcot et Grosset, faisant de la maladie de Parkinson une névrose se développant à la suite d'une émotion vive. Aujourd'hui, on admet une localisation précise, appuyée sur les examens histologiques des altérations causales de la maladie de Parkinson.

Pour R. Hunt, la lésion principale se trouve dans la région cérébrale qu'il nomme « système pallidal ». Pour Trétiakoff, les lésions prépondérantes et constantes du locus niger semblent seules devoir être mises en cause.

Quoi qu'il en soit, en présence d'une maladie présentant des lésions nerveuses souvent très profondes, il nous a paru intéressant d'étudier systématiquement le taux du

cholestérol. Nous prélevions le sang des malades, le matin à jeun et, pour le dosage, nous avons utilisé la méthode de Grigaut [3].

Voici les chiffres obtenus :

Cholestérine ‰ dans le sérum des parkinsoniens

0 gr. 95	1 gr. 15	1 gr. 30	1 gr. 50
1 gr. 05	1 gr. 20	1 gr. 30	1 gr. 50
1 gr. 10	1 gr. 20	1 gr. 40	1 gr. 60
1 gr. 15	1 gr. 20	1 gr. 45	1 gr. 65
1 gr. 15	1 gr. 20	1 gr. 50	1 gr. 70

Nous considérons que le taux moyen du cholestérol du sérum sanguin oscille entre 1,30 et 1,50. Dès lors, il apparaît très nettement que, chez la plupart des malades, le cholestérol ne s'éloigne guère de ces limites. Dans quelques cas cependant nous avons relevé une hypocholestérolémie discrète.

Mais nous n'avons jamais constaté de chiffres aussi bas que ceux notés par certains auteurs [10] qui, étudiant dix parkinsoniens post-encéphalitiques, ont toujours enregistré des cholestérolémies inférieures à 1 ‰ et pouvant même atteindre 0 gr. 43 ‰.

Même chez les malades présentant une rigidité extrêmement marquée et des tremblements intenses, le cholestérol ne s'est jamais abaissé au-dessous de 0 gr. 95 ‰.

A notre avis, dans la majorité des cas, malgré la gravité de l'altération des centres nerveux, le métabolisme du cholestérol sanguin, dans le syndrome parkinsonien, ne semble pas subir de notables modifications. Une hypocholestérolémie, d'ailleurs légère, n'est qu'exceptionnelle.

CHAPITRE V

LE POTASSIUM SANGUIN

I. — Le Potassium en Biologie.

Si la matière vivante est faite avant tout de substances organiques, il paraît de plus en plus certain que le phénomène de la vie ne s'accomplit que grâce à l'association ; substance organique, substance minérale. Presque tous les éléments du règne minéral ont été décelés dans les êtres vivants où leur rôle est très varié. Certains peuvent participer à la fonction de soutien, tels que les métaux alcalino-terreux du squelette ; d'autres, en solutions salines, ionisées à des degrés divers au sein des liquides de l'organisme semblent prendre une part active dans le métabolisme général. Parmi ces derniers, les métaux alcalins : sodium, potassium, ammonium, joueraient le rôle de neutralisant des acides de l'économie d'après la vieille hypothèse de Bunge. Mais sous la forme ionique ils agiraient sur les organes eux-mêmes et l'on admet en physiologie comme une donnée classique que l'action des sels est fonction du degré de leur dissociation électrolytique (Gley [4]).

Le potassium plus particulièrement, dont l'action semble toute différente de celle du sodium, a été l'objet de nombreuses recherches depuis que vers 1880 le phy-

siologiste anglais Sydney Ringer [15] a pu maintenir le cœur en survie dans le liquide spécial qui porte son nom et où ce métal tient une place d'importance capitale.

Howell [6] pense nettement dès ses premiers travaux sur le mécanisme cardiaque (1905-1908) que le liquide intra-cardiaque s'enrichit en sels de potassium par l'excitation du nerf pneumogastrique.

Ces faits, bien que controversés en 1914 par Hemmelter, qui ne peut reproduire les expériences de Howell, sont confirmés par Zendek [18] en 1920. Ce dernier établit, en effet, que l'excitation du pneumogastrique augmente le taux des sels de potassium pendant que l'excitation du sympathique élèverait celui des sels de calcium.

Ces hypothèses ont préparé la voie aux travaux de Loewi qui, tout près de nous, a eu le mérite de fondre au feu de son expérimentation personnelle toutes ces explications partielles en une théorie d'ensemble très séduisante. Cette théorie consiste à admettre que l'excitation nerveuse s'accompagne de la mise en liberté ou du déplacement de certaines substances au niveau de l'élément contractile, substances dont le rôle serait précisément de déterminer et de régler l'activité de ce dernier. (H. Cardot). [3 bis].

Classiquement, le potassium est donc considéré comme un des agents déterminant de l'automatisme cardiaque, le calcium qu'on lui oppose étant nécessaire pour maintenir au cœur son tonus, son excitabilité.

Plus tard, on a encore cherché à expliquer l'action du K sur le cœur par la propriété radio-active de ce métal et H. Zwaardemaker [17] aurait pu remplacer,

dans la solution de Ringer, le potassium par d'autres éléments radio-actifs. Cependant parmi ceux-ci, l'uranium, d'après les expériences de Arborelius et Zotterman sur le cœur du lapin, n'aurait aucun effet sur l'automatisme du cœur.

Quant au rôle du potassium dans la contraction musculaire, Neuschlosz [14], entre autres chercheurs (1923-1925) a montré que ce métal serait partiellement dans le muscle sous forme de combinaison, facilement diffusible tant que le muscle est relié au système nerveux central. Après section du nerf, ce potassium serait énergiquement fixé dans le tissu. De même que pour la contraction cardiaque, le potassium est l'agent du tonus musculaire. Cet auteur a encore montré sur le gastrocnémien de grenouille qu'un abaissement du taux du potassium ne diminue pas sa faculté d'excitation et ne l'empêche pas de passer au stade de téτανisation, mais modifie son tonus.

Il semble bien, d'autre part, que la teneur en potassium de chaque groupe de muscles est en rapport avec leur fonction, comme il ressort des déterminations de Boutiron et Genaud sur le lapin et celles plus précises de MM. Leulier, Velluz et Griffon [9] sur le cobaye. Ces derniers, appliquant la microméthode de dosage du potassium dans les tissus animaux qu'ils avaient établie, ont montré que la teneur en potassium du myocarde du cobaye (muscle strié à contraction involontaire) était intermédiaire entre celle des muscles lisses de l'intestin (contraction involontaire) et celles des muscles striés type (contraction volontaire).

II. — Travail personnel.

Le potassium, on vient de le voir, joue un rôle prépondérant dans la contraction musculaire. Il était logique, à la suite de Cornil et Verain, de se demander si les troubles du tonus aussi marqués que ceux constatés dans le syndrome parkinsonien ne s'accompagnaient pas de variations de la teneur en potassium du sang de ces malades.

A. — TECHNIQUE EMPLOYÉE.

Nous avons utilisé la micro-méthode de dosage du potassium, basée sur sa précipitation sous forme de cobaltinitrite établie par MM. Leulier, Velluz, Griffon [10, 11, 5]. Le principe en est le suivant : le précipité de cobaltinitrite est hydrolysé à chaud par du phosphate de soude, il se fait un louche dû au phosphate de cobalt formé, peu soluble dans ces conditions. Après refroidissement, on dose les nitrites du liquide d'hydrolyse en utilisant la réduction à froid du permanganate. Les liquides d'hydrolyse et de lavage sont versés dans un becher contenant un excès connu de solution de permanganate de potasse en présence d'acide sulfurique. Au bout de trente minutes, on ajoute de l'iodure de potassium. L'iode libéré est titré par l'hyposulfite centinormal à l'aide d'une burette graduée en vingtièmes de centimètre cube.

Nous avons dosé le potassium total d'une part et le potassium sérique de l'autre.

a) CAS DU SÉRUM.

Ce dosage peut s'effectuer sur le défécât trichloracétique du sérum, le potassium sérique étant entièrement

ultra-filtrable, comme l'ont montré Marianne, Richter, Quittner [13 bis], après Blum et Delaville : 5 centimètres cubes de sérum sont additionnés d'un volume égal d'acide trichloroacétique à 20 %. Le mélange est centrifugé. Le liquide clair obtenu est neutralisé par addition de carbonate de lithine pur ; on neutralise l'excès de carbonate de lithine par quelques gouttes d'acide acétique. On opère alors la précipitation. Soulignons qu'il est indispensable d'éviter toute hémolyse des globules qui conduirait à des erreurs par excès. Pour prélever le sang, l'emploi de seringues stérilisées au four Pasteur, nous a donné toute satisfaction.

b) CAS DU SANG TOTAL.

Méthode personnelle : Après plusieurs tentatives ayant porté sur des prises d'essai différentes, nous avons constaté qu'il était possible d'opérer sur un demi-centimètre cube de sang. La destruction était réalisée par le mélange sulfoperchlorique utilisé par Leulier, Griffon et Velluz, pour la minéralisation des tissus : 0 cc. 5 de sang était détruit par 0 cc. 5 de ce mélange. Le résidu était dissous dans 4 centimètres cubes d'eau distillée et on suivait ensuite la technique donnée pour les tissus par les auteurs précités.

Voici les chiffres obtenus :

1° K sanguin chez les sujets normaux.

a) Cas où le K a pu être dosé en même temps sur le sang total et le sérum :

		K total	K sérique
		—	—
Cas I.... {	Destruction	2,66	0,25
		2,65	

		K total	K sérique
Cas II...	Destruction	2,28	0,25
Cas III..	Destruction	2,37	0,23
		2,40	
	Défécation	1,60	
Cas IV..	Destruction	2,80	0,2665
		2,60	
	Défécation	2,20	
Cas V...	Destruction	2,66	0,237
		2,66	
	Défécation	1,80	
		1,82	
Cas VI..	Destruction	2,34	0,267
		2,30	
	Défécation	2	
Cas VII.	Destruction	2,249	0,249
		2,249	
	Défécation	1,50	
Cas VIII.	Destruction	2,48	0,238
		2,42	
	Défécation	1,80	
Cas IX..	Destruction	2,145	0,234
		2,29	
	Défécation	1,41	
Cas X...	Destruction	2,28	0,23
		2,28	
	Défécation	2	

b) Cas où le K sérique seul a été dosé :

0,222	0,223	0,224	0,237	0,240	0,250	0,266
0,223	0,223	0,227	0,238	0,243	0,250	0,267
0,223	0,224	0,235	0,238	0,245	0,255	0,276

2° K sanguin chez les parkinsoniens.

a) Cas où les K total et sérique ont été déterminés simultanément :

		K total	K sérique
		—	—
Cas I... }	Destruction	2,19	0,21
		2,21	
Cas II...	Destruction	2,25	0,20
Cas III..	Destruction	2,60	0,19
Cas IV..	Destruction	2,74	0,20

b) Cas où seul le K sérique a été déterminé :

0,14	0,15	0,17	0,19	0,20	0,21	0,22
0,15	0,16	0,18	0,19	0,21	0,21	0,22
0,15	0,17	0,19	0,20	0,21	0,22	

Dans le tableau suivant, nous rappelons les chiffres donnés par les auteurs pour le potassium sérique :

	Potassium ‰
	—
Abderhalden (1894) [1].....	0,184
Blum, Aubel, Hausknecht (1921) [3].....	0,25 0,26
Benjamin, Kramer, F.-F. Tisdall (1921) [2]...	0,18 0,26
Olmer, Payan et Berthier [16].....	0,20 0,30
E. Keylin (méthode Kramer, Tisdall) (1927) [7]	0,18 0,24

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

Les chiffres que nous avons trouvés appellent les conclusions suivantes : au *point de vue analytique*, le

microdosage du K total dans le sang est possible en partant de 0 cc. 5 de cette humeur, après minéralisation; la défécation trichloracétique, même précédée d'une hémolyse prolongée, est incapable de libérer tout le K globulaire et conduit à des résultats trop faibles.

Nous ajouterons en outre que pour le K sérique, il y a intérêt à procéder au dosage dès la rétraction du caillot; si celui-ci reste trop longtemps en contact avec le sérum, on s'expose à trouver des erreurs par excès dues à la diffusion du K globulaire.

Chez les *sujets normaux*, le K sérique oscille autour de 0 gr. 25 %, ce qui vérifie les travaux de Blum; le sérum est donc plus riche que les autres humeurs normales ou pathologiques de l'organisme. Leulier, Velluz, Griffon [8] ont, en effet, noté 0,12 % dans le liquide céphalo-rachidien, et nous-mêmes avons enregistré dans les liquides d'ascite et les liquides pleuraux des taux en général inférieurs à 0,20 %.

Le sang total des normaux renferme entre 2 gr. 20 et 2 gr. 70 de K. Chez les *parkinsoniens*, le sérum peut se révéler *moins riche en potassium* que chez les sujets sains. Le chiffre moyen est de 0,19 %. Chez les *hémiparkinsoniens*, des dosages comparatifs effectués sur des échantillons de sang prélevés séparément, à chaque bras, ne nous permettent pas de conclure à une hypokaliémie plus marquée du côté malade que du côté indemne. Les différences enregistrées restent, en effet, de l'ordre des erreurs. Chez les normaux et les parkinsoniens le rapport K du sang total/K sérique est voisin de 10.

Cette diminution assez fréquente du taux du K sanguin chez les parkinsoniens est à rapprocher des remarqua-

bles travaux de Marinesco [13] sur les troubles de la chronaxie chez ces malades. Cet auteur a constaté un hétérochronisme entre les chronaxies des muscles et des nerfs, qui était toujours dû à une augmentation de la chronaxie musculaire. Pour interpréter ces faits, Marinesco met en avant le trouble profond du système végétatif. Ce système aurait une influence sur le tonus musculaire (Bayliss, O. Franck). Le système végétatif, par le jeu des ions, influence la contraction musculaire (Emden) et l'excitabilité musculaire (M. Marcelle Lapicque). L'augmentation des chronaxies dans le parkinsonisme est due à ce que l'ion *K* s'accumule au niveau de la phase fibrille sarcoplasme.

Le *K* produirait une diminution de la perméabilité de la phase.

Les modifications de la chronaxie à la suite de l'injection d'hyoscine (Marinesco [13]) viennent à l'appui de cette thèse.

In vivo, la scopolamine agit sur les électrolytes au niveau des phases. Par son action paralysante du vague, la scopolamine en modifiant les symptômes vagotoniques *diminuerait l'accumulation des ions K au niveau de la phase fibrille-sarcoplasme* (nous nous proposons de vérifier cette hypothèse) accumulation qu'on peut considérer comme l'impression d'une vagotonie locale.

En résumé, chez les parkinsoniens, la contraction musculaire serait empêchée par une trop grande accumulation des ions *K*, au niveau de la phase, et l'alcalose suivant l'injection d'hyoscine serait due à l'apparition des ions *K* dans le sang, ceux-ci diminueraient la concentration du sang en ions hydrogène (Kraus). La scopola-

mine transporterait donc les ions K des tissus dans le sang.

Cette théorie de Marinesco, qui attribue au K un rôle de premier ordre dans les troubles dystasiques des parkinsoniens, nous nous devons de la rappeler, puisqu'elle permet de comprendre l'*hypokaliémie* des parkinsoniens par nous constatée.

CHAPITRE VI

LE MÉTABOLISME BASAL

A. — GÉNÉRALITÉS

I. — Définition.

« De tous les phénomènes de l'économie animale, a dit Lavoisier, il n'en est pas de plus frappant, ni de plus digne d'attention des physiciens et des physiologistes, que ceux qui accompagnent la respiration ». Les phénomènes de la vie, l'activité vitale comme l'appelle Claude Bernard [4] sont caractérisés par la réunion, l'enchaînement et même le conflit de deux ordres de phénomènes ; les phénomènes de création organique, c'est-à-dire les actes plastiques qui s'accomplissent dans les organes au repos et les régénèrent, autrement dit la synthèse assimilatrice ; et les phénomènes de désorganisation ou de destruction organique, qui correspondent aux phénomènes fonctionnels de l'être vivant.

Ces phénomènes vitaux se manifestent par des mutations de matière dont le bilan est exothermique et l'énergie actuelle, ainsi libérée aux dépens de l'énergie potentielle des principes constituants de l'organisme est en étroite relation avec l'absorption d'oxygène et le dégagement de gaz carbonique, c'est-à-dire avec les phéno-

mènes de la respiration. La production d'énergie et, médiatement, l'intensité des échanges respiratoires peuvent donc servir de mesure de l'activité des tissus.

L'organisme dépense une quantité d'énergie évaluable en calories: un homme adulte, travaillant modérément, dépense en vingt-quatre heures environ 2.600 calories. Lavoisier, le premier, a pensé que l'on pouvait étudier le moteur humain en éliminant les causes accessoires qui agissent sur la production de chaleur (alimentation, travail musculaire, action de la température extérieure) et qu'ainsi on obtenait la véritable valeur du fonctionnement de l'organisme à son état élémentaire.

Si l'on supprime ces causes contingentes (sujet en relâchement musculaire complet, rigoureusement à jeun, suffisamment couvert et dans des conditions de température atmosphérique telles qu'il n'ait à lutter ni contre le chaud, ni contre le froid) on voit s'abaisser la quantité d'énergie qu'il dépense jusqu'à un taux minimum: c'est la *dépense minima*, appelée encore *dépense de fond*, *dépense d'entretien* (Magnus Lévy), *Basal métabolisme* (Lusk et Benedict), *Standard metabolism* (Krogh), *Dépense de l'énergie physiologique* (Jules Lefèvre).

Cette dépense de fond représente l'énergie nécessaire au maintien des fonctions physiologiques qui assurent la vie même: travail du cœur, respiration, tonus musculaire, sécrétion des glandes, etc. Elle est l'indice de l'activité physiologique de tout être vivant. Aussi depuis longtemps les biologistes en ont-ils reconnu l'importance et étudié les variations. Ils ont montré que la dépense de fond avait une valeur constante, au moins pendant une longue période de la vie, chez le même

individu, mais qu'elle différait notablement d'un individu à l'autre.

Il s'en faut, que la dépense minima soit rigoureusement proportionnelle au poids des sujets considérés ; l'expérience a montré que, d'une façon générale, le rapport de la dépense de fond au poids avait une valeur d'autant plus élevée qu'il s'agissait d'êtres vivants, dont le poids était plus faible et que, bien plus que le poids, c'était la *surface du corps qui réglait la déperdition de chaleur*. On a été ainsi amené à considérer comme témoin de l'activité vitale la chaleur minima ou dépense de fond dégagée en une heure et par mètre carré de surface corporelle. C'est à la quantité de chaleur envisagée dans ces conditions qu'on donne le nom de métabolisme basal.

Il faut donc définir le *métabolisme basal* : *la quantité de chaleur exprimée en grandes calories qu'un organisme dégage en une heure, par mètre carré de surface corporelle, lorsqu'il se trouve dans des conditions physiologiques telles que cette chaleur est un minimum compatible avec les fonctions normales de l'économie.*

L'expérience montre que le chiffre ainsi obtenu est le même pour tous les sujets normaux, de même âge et de même sexe, quels que soient leur poids ou leur taille. Autrement dit, il représente une *constante physiologique*, au même titre que la température du corps ou la pression artérielle.

On voit donc que l'on peut comparer entre elles, les dépenses de fond de deux sujets différents.

Si on considère non pas la valeur absolue de la dépense de fond, mais sa valeur relative, rapportée au mé-

tre carré de la surface du corps, on constatera que la dépense de fond est la même chez un sujet corpulent et chez un sujet mince.

La dépense de fond, constante chez l'homme sain, subit des variations sous l'influence de certains états pathologiques et de certaines thérapeutiques. C'est justement là le fait intéressant au point de vue médical.

LE MÉTABOLISME BASAL CHEZ LE SUJET NORMAL.

A — Réalisation de la dépense énergétique minima.

Pour réaliser une expérience capable de mesurer la dépense de fond, c'est-à-dire la quantité d'énergie strictement nécessaire au simple maintien de la vie, il faut éliminer toutes les causes accessoires d'énergie ; celles que nous pouvons faire apparaître ou disparaître à notre gré. Ces causes sont :

- 1° L'alimentation ;
- 2° Le travail musculaire ;
- 3° La température extérieure trop élevée ou trop basse.

1° L'alimentation.

On sait depuis les recherches de Rubner, d'Atwater et de Bénédict, que l'énergie libérée par un organisme sous forme de travail et de chaleur trouve son origine dans la transformation que subissent les aliments lors de leur passage à travers l'organisme. Ces transformations s'accompagnent d'un dégagement d'énergie utilisable par l'organisme.

Le rôle des aliments est double : ils ont d'abord un rôle spécifique : celui de remplacer certaines substances

altérées par la cellule pendant la vie et éliminées. Ils ont de plus un rôle commun qui n'est plus spécifique et qui consiste à subvenir aux dépenses proprement énergétiques : production de travail, production de chaleur. Le rôle commun des aliments trouve son expression dans la loi de l'isodynamie : les aliments dans l'organisme peuvent se substituer mutuellement dans une large mesure, si l'on tient compte seulement de leur valeur calorique. Ils se remplacent calorie par calorie, ils sont isodynames, aussi dans les conditions ordinaires de la vie on exprime la ration alimentaire en calories.

En conclusion, il faut retenir, que pour être correcte, *la détermination du métabolisme doit être faite à un moment suffisamment éloigné du dernier repas* pour que l'influence de la digestion ne se fasse plus sentir. En pratique, il est commode de déterminer le métabolisme basal dans la matinée, le dernier repas ayant été pris la veille au soir, vers 19 heures, c'est à cette méthode que nous nous sommes ralliés.

2° Le travail musculaire.

Il est de toute évidence que ce travail musculaire, qui représente une production d'énergie mécanique entraîne la production d'un surcroît de consommation d'énergie. Voyons quelle est l'importance relative des principaux groupes musculaires : Blanchetière [5] les classe en quatre catégories :

a) *Muscle cardiaque* : A. Loewy et Von Schrötter évaluent à 4 % en moyenne la part qui lui revient dans le métabolisme basal de l'homme normal.

b) *Muscles respiratoires*. Ceux-ci ont une action infi-

niment plus importante : chez l'homme au repos, leur travail correspondrait à environ 15 % des échanges gazeux totaux.

c) *Muscles peauciers* : Leur importance est bien mise en évidence par l'action de certains facteurs physiologiques (température) et pathologiques (hyperthyroïde). Tous les auteurs ont constaté l'augmentation du métabolisme de base au cours du refroidissement dès qu'apparaît le frisson.

d) *Muscles squelettiques* : L'influence du travail sur le métabolisme basal est très nette. L'influence de l'entraînement ne l'est pas moins.

Cette augmentation de la chaleur produite par le travail musculaire est connue depuis longtemps (Lavoisier, Peltenkofer et Voit; Chauveau, Richet, Zuntz). On a établi des tables qui permettent de déterminer approximativement les besoins d'énergie, suivant le genre de travail à fournir et par suite la ration alimentaire correspondante. Ainsi, la dépense moyenne d'un sujet dans les conditions ordinaires de la vie est de 2.600 calories. Celle d'un ouvrier accomplissant un travail pénible est de 4.000 calories.

Un travail léger, il est capital de le noter, influence sensiblement le métabolisme de base. C'est ainsi que l'attitude des doigts, les mouvements légers des bras, des jambes sont susceptibles de modifier le métabolisme. On est souvent tenté de n'attribuer aucune importance au travail musculaire minime correspondant et de négliger par suite des précautions pourtant capitales. Cette importance est en réalité considérable.

Des sujets couchés, mastiquant de la chewing gum,

voient leurs dépenses augmentées par rapport à la dépense minima de 11, 13, 16, 17 et 27 %, en moyenne 17 % (Bénédict et Carpenter [1]).

Les attitudes ont une influence très variable sur la dépense : lorsqu'on fait passer un sujet de la position couchée à la position assise, avec relâchement musculaire, on voit la consommation d'oxygène s'élever de 7,5 % (Johanson, Emmes, Riche ; Benedict et Murschauser). Lorsque le sujet est debout en relâchement musculaire dans la position du « repos », Benedict et Murschauser [2] observent une élévation des dépenses de 12 % par rapport à la position couchée. La dépense serait alors la même qu'en position assise, d'après Widburg, Zuntz, Schumberg, Amar, Benedict et Murschauser. La position du « garde à vous » élèverait les dépenses de 26 à 19 % par rapport à celle du « repos ». De plus, Liljestrand et Stendstrom [18] ont observé des différences d'autant plus faibles que les sujets arrivaient à éviter même les plus petits mouvements et un entraînement suffisant arriverait à faire disparaître toute augmentation. Ces résultats mettent en évidence l'importance des variations individuelles qui dépendent surtout de l'entraînement et de l'habitude. Ce facteur individuel, nous en retrouverons toute l'importance en déterminant chez différents sujets la dépense musculaire pour fournir un certain travail.

Le sommeil enfin peut influencer le métabolisme basal. D'après Loewy et Johanson, il ne semble pas qu'il y ait diminution du métabolisme pendant le sommeil, chez des sujets normalement alimentés. Par contre, Benedict a étudié un sujet pendant trente et un jours de jeûne et

il a constaté que dans le sommeil, le métabolisme était inférieur de 13 % à celui qu'il avait trouvé à l'état de veille.

En pratique, il est important que le sujet pendant la journée qui précédera la détermination du métabolisme basal, ne fournisse aucun travail pénible. De plus, un repos préalable d'une demi-heure au moins, en position couchée, et dans l'immobilité la plus complète, est indispensable avant la recherche.

3° Thermo-régulation.

L'effet de la température extérieure sur la production de chaleur est très notable. La température de l'ambiance où vit l'homme lui fait subir une déperdition continue de chaleur dès l'instant où elle est inférieure à sa température propre. La nécessité où il est de maintenir sa température constante l'oblige à produire constamment de la chaleur et l'on peut prévoir, à priori, que cette dépense variera suivant la température extérieure du milieu où il se trouve.

Lavoisier le premier constata que la consommation d'oxygène augmentait par le froid chez un sujet non vêtu, au repos et à jeun.

Pour éviter toute cause d'erreur inhérente à la thermo-régulation, il faut, pour Lefèvre [16], se placer dans des conditions très précises : il faut faire la détermination alors que le sujet séjourne dans un bain à 36° et qu'il respire en air chauffé à la même température et saturé de vapeur d'eau,

Pour la clinique, point n'est besoin de tant de précautions ; si imparfaite qu'elle soit, la mesure des échanges

à 16-18° permet de reconnaître avec une approximation tout à fait suffisante les variations essentielles des combustions qu'il importe de déceler au cours des états pathologiques (Marcel Labbé).

Dans la pratique, les conditions de dépense minima sont réalisées lorsque la température reste « agréable » (Lambling [15]) et que le malade n'accuse pas de sensation de froid et surtout lorsqu'il n'est pas frissonnant. Le sujet doit être légèrement vêtu et couché sur un lit dans une pièce où règne une température de 15-20°.

B. — *Constance de la dépense calorique minima.*

a) *Constance chez le même sujet normal*: Si l'on détermine chez un adulte la dépense minima au cours d'une même journée, on ne note en général que des variations très faibles. Les plus grandes différences observées n'ont pas dépassé 10 %. Toutefois, elles subissaient avec l'âge une légère diminution.

b) *Constance chez des sujets normaux comparables entre eux* : L'intérêt de la mesure de la dépense minima est devenue énorme le jour où il a été démontré qu'elle était la même chez plusieurs sujets, s'ils étaient comparables entre eux.

C. — *Variations de la dépense minima avec le poids et la surface corporelle.*

a) *Variations suivant le poids* : On a voulu d'abord l'exprimer par kilogramme d'individu et étudier ce rapport chez des sujets de poids différents. Regnault et Reiset, opérant ainsi, avaient trouvé des différences considérables entre les animaux de petite et de grande taille.

b) *Variation suivant la surface corporelle* : Richet à la suite de recherches comparatives sur des animaux de poids différents a établi une *loi des surfaces*. La chaleur produite, par unité de surface du corps, est sensiblement la même chez tous les animaux à température constante, quels que soient leur poids, leur espèce et leur taille. Pour la détermination du métabolisme basal, *il faut qu'il y ait équilibre thermique entre l'organisme et le milieu extérieur*.

D. — *Valeur moyenne du métabolisme basal chez les sujets normaux. — Influence de l'âge et du sexe.*

a) *Influence de l'âge* : Le métabolisme basal ne varie que dans d'étroites limites si l'on compare entre eux, à ce point de vue, des sujets de même âge et de même sexe. Il n'en est plus ainsi lorsqu'on compare entre eux des sujets d'âge et de sexe différents. Il est indispensable de connaître ces différences de valeur du métabolisme basal normal, pour pouvoir utiliser en clinique cette détermination.

C'est chez l'enfant que l'on trouve les chiffres les plus élevés et cette augmentation est liée aux phénomènes de croissance, car un organisme qui grandit et qui fabrique des tissus nouveaux doit avoir des combustions plus actives qu'un organisme adulte devenu stationnaire.

b) *Influence du sexe* : Pour chaque âge, le métabolisme est supérieur de 6 à 7 % chez l'homme à ce qu'il est chez la femme. Cette différence commence à se manifester au moment où l'enfant atteint un poids de 10 kilogrammes. Elle augmente au moment de la puberté et persiste pendant toute la durée de l'existence, mais s'at-

ténue chez les vieillards. Elle est due sans doute à l'activité des glandes sexuelles.

En résumé, cliniquement, on peut se servir du tableau suivant, donnent les chiffres métaboliques pour chaque âge et chaque sexe.

	De 4 à 16 ans	De 16 à 18 ans	De 18 à 20 ans	De 20 à 40 ans
Hommes	46	43	41	39,5
Femmes	43	40	38	37
	De 40 à 50 ans	De 50 à 60 ans	De 60 à 70 ans	De 70 à 80 ans
Hommes	36,5	37,5	36,5	35,5
Femmes	36	35	34	33

E. — *Variations physiologiques du métabolisme basal chez le normal.*

Ce que nous avons dit plus haut de la constance physiologique du métabolisme basal, semble être en contradiction avec le titre de ce paragraphe. En réalité, il n'en est rien. Nous envisagerons ici l'action prolongée du travail musculaire, de la température extérieure et de l'alimentation, sur la dépense énergétique minima, correctement déterminée chez un sujet au repos, à jeun depuis douze heures et n'ayant à lutter ni contre le froid, ni contre le chaud.

a) *Influence de l'entraînement sportif*: Le métabolisme basal est augmenté en moyenne de 22 % chez les sportifs.

b) *Influence du climat*: On a étudié l'action de la vie au grand air et des climats froids et on a constaté une légère augmentation du métabolisme de base.

c) *Influence de la nutrition*: Bénédic [1], M. Labbé et Stévenin [14] ont montré que le jeûne absolu peut abaisser de 40 % le métabolisme de base.

F. — *Influence des médicaments.*

L'influence des médicaments a fait l'objet d'un travail de Barbour et d'une revue d'ensemble de Boothby et Rowntree ; seuls les hypnotiques, les stimulants du système nerveux, quelques antipyrétiques et les extraits opothérapiques sont à retenir.

Caféine : L'ingestion de 8 mgr. 6 de caféine par kilogramme de poids fait augmenter le métabolisme de 7 à 23 % au-dessus de la normale (Means, Du Bois) ; à doses thérapeutiques, on n'observe pas de modifications notables.

Alcool : D'après Attvater et Bénédict, 50 centimètres cubes d'alcool augmentent de 7 % le métabolisme dans un cinquième des cas étudiés.

Hypnotiques en général : D'une manière générale les hypnotiques tendent, en favorisant le sommeil, à exercer une diminution du métabolisme de base.

Iodures : Chez le sujet normal, l'ingestion prolongée d'iodures ne modifie pas le métabolisme. Chez les basedowiens, l'iode, les iodures, notamment la solution de Lugol, entraînent habituellement une diminution du métabolisme, en même temps que les symptômes d'hyperthyroïdie s'atténuent et que le malade s'améliore (Plummer).

Adrénaline : L'adrénaline a une action calorigène dont l'effet maximum se fait sentir quelques minutes après son administration. Une injection de 0,50 de la solution à 1/1000 entraîne une augmentation des échanges de 10 %. L'action durerait pendant deux heures environ (Boothby, Sandiford).

Atropine : Un milligramme augmenterait le métabolisme basal.

Thyroïdine : Administrée à l'homme normal, elle agit toujours d'une façon constante chez le même sujet, mais extrêmement variable d'un sujet à l'autre. Parfois le métabolisme reste inchangé, parfois on observe une augmentation des échanges.

Chez les myxœdémateux, on note une augmentation des échanges ; chez les hyperthyroïdiens l'aggravation des signes cliniques n'est pas accompagnée — il est curieux de le noter — d'une modification notable du métabolisme de base.

MESURES DU MÉTABOLISME BASAL

GÉNÉRALITÉS. — D'après notre définition plus haut énoncée, on conçoit que pour mesurer le métabolisme basal, il faille :

1° Réaliser certaines conditions (jeune, repos, équilibre thermique) ;

2° Connaître la surface du corps ;

3° Connaître la quantité de chaleur dégagée par l'organisme en un temps déterminé.

Nous reviendrons plus loin aux deux premières questions. Nous allons étudier la troisième.

Deux grandes méthodes fort différentes sont en présence pour mesurer la quantité de chaleur émise par le corps. Ce sont : 1° la méthode par calorimétrie directe ; 2° la méthode de calorimétrie indirecte par l'étude des échanges respiratoires.

1° MÉTHODE DE CALORIMÉTRIE DIRECTE. — Le sujet est enfermé dans une chambre calorimétrique et on mesure

directement la chaleur dégagée pendant un temps déterminé. C'est la méthode idéale. Elle est malheureusement inapplicable en clinique.

2° MÉTHODE DE CALORIMÉTRIE INDIRECTE PAR L'ÉTUDE DES ÉCHANGES RESPIRATOIRES: — La chaleur animale étant due aux oxydations, il est possible de connaître la quantité d'oxygène utilisée par l'organisme pour ses combustions. Sachant, en outre, quelle quantité de chaleur dégage un litre d'oxygène dans l'organisme, on en déduira la quantité de chaleur émise par le corps. La mesure de l'*oxygène utilisé* se fera par l'étude des échanges respiratoires.

Seule cette méthode est appliquée dans les hôpitaux.

ÉTUDE DES ÉCHANGES RESPIRATOIRES.

Nous étudierons rapidement les différentes méthodes, en ne citant que les références bibliographiques. Nous étudierons plus en détail la méthode par nous utilisée.

La mesure des échanges respiratoires peut se faire par des appareils à circuit ouvert ou fermé.

1° APPAREILS A CIRCUIT FERMÉ.

Le sujet respire dans une enceinte fermée. Le CO^2 est absorbé au fur et à mesure qu'il se produit. L'oxygène est fourni par un réservoir. L'air de l'enceinte doit avoir la même composition au début et à la fin de l'expérience. L'oxygène introduit dans l'appareil représente exactement celui qui a été utilisé par l'organisme.

2° APPAREILS A CIRCUIT OUVERT.

Le sujet est muni d'un appareil à soupape qui lui permet de respirer librement l'air atmosphérique et de diriger l'air expiré sur un gazomètre. On mesure ainsi le

volume total de l'air expiré, on en prélève des échantillons et, après analyse, on en déduit la quantité d'oxygène consommé.

**PRINCIPE DE LA METHODE DES ECHANGES RESPIRATOIRES
EN CIRCUIT OUVERT.**

Pour connaître la quantité de chaleur émise en une heure par le corps, il faut savoir la quantité d'oxygène utilisée en une heure et, d'autre part, la quantité de chaleur que dégage dans l'organisme un litre d'oxygène servant de comburant. Cette quantité de chaleur s'appelle *le coefficient calorique de l'oxygène*.

1° Détermination de la quantité d'oxygène utilisé par l'organisme en un temps déterminé.

Pour connaître cette quantité, il suffit de comparer la composition de l'air inspiré à celle de l'air expiré. On saura ainsi combien, pour 100 centimètres cubes d'air expiré, l'organisme a retenu d'oxygène ; si l'on mesure d'autre part la quantité d'air expiré en une heure, une simple règle de trois donne la quantité d'oxygène retenu par l'organisme en une heure.

On appelle *quotient respiratoire*, le rapport du volume de gaz carbonique expiré au volume d'oxygène utilisé par l'organisme pendant le même temps.

$$Q R = \frac{CO^2}{O}$$

Un tel quotient respiratoire est dit apparent. En effet, la quantité d'air inspiré pendant une heure est supérieure à la quantité d'air expiré pendant le même temps, car une partie de l'oxygène inspiré ne reparait pas dans l'air expiré, étant utilisé par l'oxydation des protides et four-

nissant des corps tels que l'urée qui sont éliminés par le rein. Aussi il y a lieu de faire une correction qui est loin d'être négligeable. Pour avoir le *quotient respiratoire réel*, on détermine donc le quotient apparent et on lit sur un tableau le quotient réel.

2° *Détermination du coefficient calorique de l'oxygène.*

--- C'est la quantité de chaleur dégagée par un litre d'oxygène comburé par l'organisme. Ce coefficient varie suivant chaque espèce de combustible.

En réalité, dans la pratique, on prend un coefficient calorique moyen [15] qui est de 4,83.

3° *Calcul du métabolisme basal.* — En multipliant le coefficient calorique de l'oxygène 4,83 par le nombre de litres d'oxygène consommés en une heure par l'organisme, on obtient en calories la quantité de chaleur émise par le corps en une heure. Il suffit de diviser ce produit par la surface S (en mètres carrés) pour avoir le nombre de calories émises en une heure par mètre carré de la surface du corps (c'est-à-dire pour avoir le métabolisme basal) :

$$M B = \frac{N \times 4,83}{S}$$

Maurice et Henri Janet ont construit un graphique [13] permettant de remplacer cette double opération par une simple lecture.

MESURE DE LA SURFACE DU CORPS.

Pour déterminer le métabolisme basal, il faut nécessairement connaître la surface du corps. De nombreuses méthodes ont été proposées, nous en retiendrons deux :

a) *La formule linéaire* : préconisée par Delafield Dubois et Eugène-E. Dubois ;

b) *La formule hauteur-poids* : proposée par D. et E. Dubois est basée sur un principe très différent [8]. La surface est donnée par la formule :

$$S = P^{0.425} \times 4^{0.725} \times 71,84.$$

La surface est exprimée en centimètres carrés, le poids en kilogrammes, la hauteur en centimètres.

II. — **Technique utilisée dans ce travail.**

MATÉRIEL EMPLOYÉ.

1° MASQUE.

Nous avons utilisé le masque Tissot qui est très commode. Il n'existe malheureusement, dans le commerce, qu'une seule grandeur de ce masque, aussi dans les cas, rares d'ailleurs, où nous avons affaire à un sujet présentant une tête petite, nous rétrécissions le pourtour du masque par des pinces à vis serrées à fond, et nous assurons ainsi l'imperméabilité parfaite du masque.

2° RÉSERVOIR A AIR.

Nous avons employé un récipient en verre de cinq litres, obturé par un bouchon de liège traversé par deux tubes. L'un plonge jusqu'au fond du flacon et il est relié au masque. L'autre court est relié au spiromètre par un tube de caoutchouc.

3° SPIROMÈTRE.

Parmi les spiromètres, un des plus simples est celui de Verdin, c'est celui que nous avons utilisé. L'air expiré pénètre dans une sorte de soufflet en cuir dont la distension met en marche un engrenage et des aiguilles qui indiquent en centilitres, litres et décalitres les quantités d'air qui traversent le spiromètre.

4° EUDIOMÈTRE.

De nombreux appareils à circuit ouvert ont été préconisés. Nous ne rappellerons que pour mémoire, ceux de Richet, Tissot, Chauveau, Haldane. Pour réaliser des mesures extrêmement précises, c'est l'appareil de Laulanié, modifié par Plantefol [21], eudiomètre à phosphore et à potasse, qui nous a paru réaliser le plus de garanties. Si, pour exécuter un seul dosage deux heures sont indispensables, en revanche les résultats obtenus ont une rigueur remarquable. On est loin de l'approximation assez médiocre obtenue avec le Bénédic, et l'on réalise de notables progrès sur l'appareil de Laulanié initial. L'on peut dire que si le Bénédic est l'appareil pratique pour les déterminations rapides à l'hôpital, le *Laulanié-Plantefol* est l'instrument de choix pour les recherches de laboratoire. Parce que les mesures sont plus exactes (erreurs de l'ordre du cinq millième), parce que les calculs de corrections, les lectures de température et de pression que nécessite une analyse faite avec l'appareil de Laulanié sont automatiquement éliminés, il convient admirablement aux recherches scientifiques sur les échanges respiratoires.

PRÉPARATION DU SUJET.

1° JEÛNE.

Le sujet par nous examiné était toujours à jeun depuis le repas de la veille, c'est-à-dire depuis quatorze heures environ. Bien qu'on ait signalé qu'un repas léger n'influence pas le métabolisme après trois heures et demie, nous avons systématiquement opéré dans les conditions de jeûne sus-indiquées.

2° REPOS.

Les malades, amenés au laboratoire en ambulance, étaient, avant l'épreuve, couchés sur un fauteuil de repos ou un fauteuil colonial, dans le maximum de confort, et pendant trois quarts d'heure. Pour l'étude de l'influence des épreuves statiques sur le métabolisme de base, nous avons pris la précaution de déterminer d'abord le chiffre après station dans le fauteuil colonial et ensuite celui correspondant à une position inconfortable (station debout par exemple). Nous n'avons, en outre, jamais déterminé successivement le même jour le métabolisme pour deux épreuves statiques différentes (station assise puis station debout) de façon à éliminer tout effet cumulatif des dépenses musculaires résultant de l'effort accompli.

3° TEMPÉRATURE.

Nous nous sommes efforcés de réaliser l'équilibre thermique, la température du laboratoire oscillant autour de 16°. Le malade était étendu sur le fauteuil de repos, modérément vêtu, en évitant soigneusement toute sensation de froid, et plus encore celle de frisson. La température du sujet était, en outre, toujours normale, les fébricitants étant systématiquement éliminés.

MARCHE DE L'OPÉRATION.

1° LE MASQUE.

La pose du masque doit être très minutieuse, on recherchera soigneusement les causes possibles de fuite et on y remédiera par le procédé déjà indiqué.

Nous ne saurions trop insister sur la nécessité qu'il y

a de faire une *épreuve à blanc* chez les sujets émotifs, sinon on s'exposerait à un insuccès inévitable.

Enfin, nous avons essayé de rendre l'épreuve aussi peu ennuyeuse que possible pour le patient, en lui assurant une position très confortable, ce qui, d'ailleurs, concourt à obtenir un rythme respiratoire très régulier.

2° PRÉLÈVEMENT DE L'ÉCHANTILLON.

On fait respirer pendant dix minutes le malade dans le flacon réservoir et l'on attend que la respiration soit devenue tout à fait régulière. On note le débit, enregistré sur le spiromètre minute par minute. Quand, pendant au moins trois minutes, la ventilation s'est montrée la même, on arrête l'examen et l'on prend comme chiffre de ventilation la moyenne des trois dernières minutes. Nous noterons qu'en général, au bout de sept minutes, le rythme est régulier et que la moyenne du débit pendant la huitième, la neuvième et la dixième minutes donne toute satisfaction.

3° ANALYSE DE L'AIR EXPIRÉ.

Nous ne donnerons pas la technique détaillée des opérations et nous renverrons le lecteur à l'article publié dans le *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, par L. Plantefol, préparateur au Collège de France [21].

Nous insisterons seulement sur le fait que l'opérateur doit être très patient et doit se souvenir que, si l'absorption du gaz carbonique est relativement rapide, l'absorption de l'oxygène l'est beaucoup moins. Maintes fois, une seconde lecture, après un *contact plus prolongé du gaz avec le phosphore* nous a montré que le phosphore est assez lent à fixer l'oxygène intégralement.

EXEMPLE D'UN CALCUL DE MÉTABOLISME BASAL.

a) Résultats d'un examen :

Litres d'air expiré en une heure.....	383
Pression barométrique	752
Température	20°
CO ² =	3,5 %
O ² (retenu) =	3,75 %
Poids du malade.....	39 kgs
Taille	1 m. 47

b) Nombre de litres d'oxygène utilisé :

Il faut ramener le volume d'air rejeté à 0,760 et sec, car l'air expiré est saturé de vapeur d'eau. Sur le tableau donné par Haldane [11], nous lisons que 100 volumes de gaz à 20° et à 752 de pression, saturés d'humidité, sont réduits à 90 quand on les ramène à 0,760 et sec. Donc les 383 litres après réduction deviendront :

$$\frac{383 \times 90}{100} = 344 \text{ litres } 7.$$

Le nombre de litres de CO² expiré en une heure est de :

$$344,7 \times \frac{3,5}{100} = 12,05.$$

Le quotient respiratoire apparent est :

$$\frac{3,5}{3,75} = 0,935$$

Le quotient respiratoire réel est de 0,917.

Par conséquent, le nombre de litres d'oxygène utilisés devient :

$$\frac{\text{CO}^2}{\text{CO}^2} = \frac{12,05}{0,917} = 13,1$$

0

4° MESURE DE LA SURFACE DU CORPS.

Les graphiques donnés dans la thèse de Janet donnent $S=1,25$.

5° CALCUL DU MÉTABOLISME.

$$M.B. = \frac{4,83 \times Y}{S} - \frac{4,83 \times 13,1}{S} - 50$$

NOTA. — Pour tirer une conclusion pratique d'une détermination de métabolisme basal, il faut nécessairement comparer le résultat obtenu au chiffre théorique donné par les tables pour un sujet de même âge et de même sexe.

Dans l'exemple précédent, ce chiffre théorique est 37.

Nous avons chaque fois calculé le pourcentage de l'écart.

Dans le cas présent, on voit qu'il est de 35,1.

Nous dirons que le métabolisme basal est de +35,1 % au-dessus de la normale.

III. — Le métabolisme basal dans les états pathologiques.

L'étude du métabolisme basal dans les divers états pathologiques a fait depuis quelques années, grâce aux simplifications de technique que nous avons signalées, l'objet d'un nombre considérable de recherches. Leur intérêt n'est pas seulement d'ordre théorique. Le taux du métabolisme et la connaissance de ses variations précisent dans bien des cas un diagnostic resté douteux, éclairent le pronostic et le mode d'évolution, aidant le médecin dans le choix des moyens thérapeutiques, permettent enfin de contrôler avec rigueur l'effet du traite-

ment choisi. Nous résumerons brièvement les applications du métabolisme à la clinique.

1° Maladies des glandes endocrines.

a) *Corps thyroïde* : Les perturbations apportées au métabolisme basal par les maladies du corps thyroïde sont anciennement connues. En 1893, Müller constatait dans le goitre exophtalmique une élévation de la dépense calorique. En 1895, Magnus Lévy montra que les augmentations peuvent atteindre 80 %.

G. Florence, J. Creyssel, J. Enselme [9], et R. Peycelon [20], récemment ont repris la question et ont constaté dans les cas où les symptômes toxiques étaient, en apparence assez atténués, une élévation de la dépense de fond, telle qu'elle traduit une hyperthyroïdie beaucoup plus marquée que ne l'auraient fait supposer les signes cliniques. Ces mêmes auteurs, contrairement aux Américains, déclarent qu'il est impossible d'établir une différenciation par le métabolisme basal entre la « maladie de Basedow » et l'adénome toxique ; ils ont noté également une chute constante du métabolisme basal après les interventions, chute durable et rapide, qui est une preuve de la solidité de la guérison.

Le myxœdème et les états d'hypothyroïdie modifient également le métabolisme basal qu'ils abaissent, parfois d'une façon assez notable.

b) *Hypophyse* : L'extirpation de l'hypophyse diminue le métabolisme de base (Bénédict et Homans).

2° Maladies de la nutrition.

L'hypoalimentation diminue la dépense de fond (Magnus Lévy, Bénédict et Margulis).

L'hypoalimentation surtout carnée accroît le métabolisme ; dans l'obésité par exemple, si celle-ci est liée à un excès d'apport alimentaire.

Le diabète grave avec acídose augmente le métabolisme de base (Bénédict et Ioslin).

3° Tuberculose.

D'après Robin et Binet, il y a augmentation des combustions respiratoires dans la tuberculose.

4° Affectations du système nerveux.

Le métabolisme basal permet bien souvent de distinguer une maladie de Basedow discrète, d'un état névropathique.

Les troubles du sympathique et du parasympathique déterminent-ils des modifications du métabolisme basal ? Laignel-Lavastine et Dauplain le professaient récemment ; d'après eux, les échanges respiratoires, sont augmentés par l'excitation du sympathique, tandis que l'excitation du vague les ralentit.

D'après Labbé [14], l'hypersympatricotomie, ni l'hyper-vagotonie ne semblent pas, à elles seules, produire d'augmentation de métabolisme basal.

L'épilepsie, d'après Talbot, s'accompagne d'un métabolisme normal ou peu augmenté. Pendant l'attaque, Kauffman l'a trouvé très augmenté.

Contracture : dans les états catatoniques, on note une diminution sensible du métabolisme de base. La rigidité cataleptique pendant l'hypnose n'influence pas le métabolisme.

La neurasthénie, dans 90 % des cas, s'accompagne d'un métabolisme basal normal.

A. — MÉTABOLISME DE BASE ET SYNDROMES PARKINSONIENS

I. — Travaux antérieurs.

De nombreux auteurs, entre autres Bériel [3], ont étudié les troubles respiratoires au cours de l'encéphalite, mais leurs travaux ont surtout porté sur les modifications du rythme respiratoire et, dans la littérature, nous n'avons trouvé que d'assez rares recherches sur le métabolisme basal dans le syndrome parkinsonien.

Lauzier [17], en 1923, chez trois sujets atteints de manifestations tardives d'encéphalite avec syndrome akineto-hypertonique a constaté des abaissements du métabolisme basal de —14 %, —22 % et —43 %. D'après lui, *le métabolisme basal est nettement diminué* et ces malades figés, lents et inertes sont assimilables à des vieillards impotents, non seulement par leur aspect extérieur, mais encore par le ralentissement de la vie intime de leurs tissus et de l'intensité de leurs combustions organiques.

J. de Massary [19] a examiné plusieurs malades post-encéphalitiques par les méthodes pharmacodynamiques et au point de vue métabolisme de base. Les résultats manquaient de clarté, voici comment il s'exprime : « Le métabolisme de base, qui, schématiquement, devrait être diminué dans les états vagotoniques et augmenté dans les sympathicotoniques, donne en réalité des résultats peu nets surtout lorsqu'il y a excitation simultanée des

deux systèmes antagonistes (neurotonie), comme cela a été le cas pour la plupart de nos malades. »

H. Labbé [14], chez des sujets présentant des séquelles d'encéphalite, a trouvé le métabolisme tantôt normal, tantôt augmenté, tantôt et le plus souvent diminué. Chez les parkinsoniens post-encéphalitiques, il enregistre cinq augmentations et cinq cas normaux.

L'on voit aisément que les travaux antérieurs sont loin d'être concordants et que l'on arrive difficilement à concilier les résultats dont nous venons de faire état.

II. — Travaux personnels.

C'est sous un angle tout différent que nous avons abordé l'étude du métabolisme basal dans le syndrome parkinsonien. Ce n'est point fortuitement d'ailleurs que notre attention a été attirée sur ce point ; la recherche systématique du métabolisme basal faite par nous dans le parkinsonisme n'a été que l'aboutissement logique d'une longue série de recherches, ayant amené notre Maître le Professeur Froment [10] à une conception toute personnelle de l'état parkinsonien, conception qu'il a eu l'occasion de développer très souvent, tant à la Société de Neurologie de Paris, que dans le *Journal de Médecine de Lyon*.

Convaincu par une longue série de recherches et d'observations cliniques qu'il y avait chez le parkinsonien travail musculaire constant et excessif, il nous a suggéré l'idée d'en faire la preuve par le métabolisme de base. Chauveau n'a-t-il pas démontré que la quantité d'oxygène absorbé mesure toute dépense énergétique, qu'il s'agisse de travail dynamique ou de travail statique. Pour

jauger le travail musculaire qu'impliquent les diverses épreuves statiques, tant chez le normal que dans les cas où l'on suppose troublé le mécanisme qui règle l'adaptation aux diverses attitudes, on est bien fondé à faire état des variations du métabolisme de base. D'ailleurs, le travail musculaire n'est-il pas une des causes de variations à éliminer lorsqu'on veut déterminer la dépense de fond minima (Bénédict, Carpenter, Murschauser) ?

A. — DU MÉTABOLISME BASAL ET DE SES VARIATIONS AU COURS DE L'ÉTAT PARKINSONNIEN EN L'ABSENCE DE TOUT TRAITEMENT PAR L'HYOSCINE.

Nous avons étudié systématiquement le métabolisme de base chez tous nos malades et nos déterminations ont été faites, cela va sans dire, suivant les conditions requises : décubitus dans le fauteuil colonial ou dans un fauteuil confortable, malade à jeun depuis la veille.

Dans tous les cas examinés, qui répondent au nombre de 13, nous avons constaté une élévation du métabolisme basal, eu égard aux chiffres théoriques donnés par les tables. Les augmentations du métabolisme de base qui y furent constatées répondaient aux taux de :

+6,7 %, +8,1 %, +16,2 %, +18,9 %, +22,2 %, +25,6 %, +28,5 %, +29,8 %, +39 %, +41,7 %, +46,8 %, +51,3 %, +57,3 %.

Ces résultats méritent d'être commentés. Insistons sur le fait que nous avons toujours noté une augmentation du métabolisme basal, et que, même en considérant comme négligeables des variations de ± 10 %, nous totalisons onze cas avec augmentation sur treize étudiés. En outre, ces accroissements sont parfois considérables puisque

l'un d'eux atteint jusqu'à 60 %. Un fait nous semble indiscutable : le parkinsonien n'a jamais un métabolisme de base abaissé. Il y a donc contradiction formelle entre nos résultats et ceux de Lauzier. Quant au travail de J. de Massary, si l'on dépouille une à une les observations qui y sont relatées, voici ce qui s'en dégage : dix-sept parkinsoniens ont été examinés, mais le métabolisme de base n'a été étudié que dans dix cas. Les résultats se répartissent ainsi :

Métabolisme normal : 1 cas.

Métabolisme diminué : 2 cas (—4 % et —6,8 %).

Métabolisme augmenté : 7 cas (+3,8 %, +4,3 %, +16 %, +20 %, +25 %, +66,4 %).

L'élévation du métabolisme de base est la plus fréquente. Le taux des élévations est plus notable que celui des abaissements qui sont toujours inférieurs à 10 %. De plus, dans cinq cas, le taux d'augmentation dépasse 16 % et atteint même une fois 66,4 %. Si de Massary s'est rallié à de telles conclusions, après avoir constaté de tels chiffres, c'est sans doute qu'il y cherchait confirmation de l'hypothèse faisant de l'altération du système neuro-végétatif la principale clef de voûte de l'état parkinsonien. Il n'envisageait, semble-t-il, qu'une cause de l'altération du métabolisme dans ce syndrome, à savoir les dites perturbations. D'après lui, au point de vue neuro-végétatif, on peut distinguer deux phases dans le syndrome parkinsonien post-encéphalitique au début de la maladie et si l'atteinte infectieuse causale a été peu éfendue, il y a vagotonie simple avec peu ou pas de réaction sympathicotonique. Plus tard, ou si l'atteinte infectieuse

a été intense et violente, il y a neurotonie avec prédominance vagotonique légère. Chez les parkinsoniens, il y aurait une diminution initiale des échanges en rapport avec les symptômes de vagotonie et une augmentation coïncidant avec des symptômes d'hyperneurotonie ou de réveil sympathicotonique. Pruvost admet qu'il existe dans le parkinsonisme un syndrome neuro-végétatif à prédominance parasympathique. Enfin Lauzier, dans sa thèse, explique la diminution du métabolisme de base dans la maladie de Parkinson en la faisant dériver de l'état vagotonique coexistant. En réalité, la principale cause des viciations du métabolisme chez les parkinsoniens n'est pas exclusivement là. Nous nous expliquerons plus loin à ce sujet.

**B. — EPREUVES STATIQUES ET MÉTABOLISME DE BASE
CHEZ LES PARKINSONIENS.**

Il est de toute évidence que le travail musculaire qui représente une production d'énergie mécanique entraîne la production d'un surcroît de consommation d'énergie. Les attitudes ont une influence très variable sur la dépense. Lorsqu'on fait passer un sujet normal de la position assise avec relâchement musculaire, on voit la consommation d'oxygène s'élever de 7,5 %. Lorsque le sujet est debout l'élévation des dépenses est encore plus considérable. Parallèlement aux sujets sains (voir page 145), nous avons étudié le métabolisme de base dans diverses attitudes chez nos parkinsoniens. La station debout prolongée n'a pu leur être imposée, vu leur déficience physiologique.

Aussi avons-nous seulement examiné le métabolisme

basal de nos malades, après trois quarts d'heure de station sur chaise et nous l'avons comparé à ce qu'il était après repos dans le fauteuil colonial.

Rappelons à nouveau, pour mémoire, que chez tout normal le métabolisme basal est plus élevé après station sur une chaise qu'après station sur le fauteuil colonial. Dans le tableau ci-après, nous notons les chiffres que nous avons obtenus.

On voit aisément que le parkinsonien fait parfois exception à la règle. Dans trois cas sur cinq, il y avait *inversion*, c'est-à-dire que le *taux de l'élévation* étoit *moindre après station assise qu'après station couchée sur fauteuil colonial*. Dans le cas IV, par exemple, le métabolisme tombait à 46 après station sur chaise. Dans le cas VI, il passait de 59 à 50.

Ne saisit-on pas là, sur le fait, un *véritable trouble du mécanisme régulateur*. Nous verrons plus loin (page 161) que l'hyoscine l'amende.

En outre, l'étude systématique par nous entreprise du métabolisme de base chez les parkinsoniens nous a encore conduit à la remarque suivante : si on calcule la quantité V d'air expiré en une heure par le malade en expérience, et si l'on divise le chiffre obtenu par le poids P du malade on obtient un rapport $\frac{V}{P}$ qui représente la quantité d'air expiré par heure et par kilogramme du poids du malade..

G. Florence, J. Créyssel et J. Enselme [9] ont démontré que ce rapport $\frac{V}{P}$ subit presque constamment (90 % des cas) un abaissement très sensible après la thyroïdec-

TABLEAU I.

Métabolisme basal chez un sujet normal de même âge et de même sexe que :	33,5	38	35	37,5	36	37	36
Cas :	IV. Ba... Homme, 45 ans	VII. Ch... Femme, 21 ans	H. Fabr... Femme, 55 ans	VI. Arz... Femme, 26 ans	XIX. Mag... Femme, 50 ans	XVI. Dor... Femme, 33 ans	V. Tax... Femme, 45 ans
Métabolisme basal après trois quarts d'heure de station sur :	Pourcentage des variations	Pourcentage des variations	Pourcentage des variations	Pourcentage des variations	Pourcentage des variations	Pourcentage des variations	Pourcentage des variations
	M. B.	M. B.	M. B.	M. B.	M. B.	M. B.	M. B.
Sans médicament	50 + 29,8 o/o	41 + 8,1 o/o	45 + 28,5 o/o	59 + 57,3 o/o	50 + 38,8 o/o	46,5 + 25,6 o/o	44 + 22,2 o/o
	46 + 9,5 o/o	42 + 10,5 o/o	49 + 19 o/o	50 + 35,5 o/o	41 + 13,8 o/o	46 + 24,3 o/o	37 + 2,8 o/o
Trois heures après injection d'hyposine	40 + 3,9 o/o	34,5 — 9,2 o/o	37 + 5,7 o/o	41,5 + 10,6 o/o	33 + 5,5 o/o	35 — 5,4 o/o	
	40,5 + 28,5 o/o	38	39,5 + 12,8 o/o	45 + 20 o/o	38 + 5,5 o/o		

tomie chez les hyperthyroïdiens, il varie parallèlement au métabolisme. La quantité d'anhydride carbonique contenue dans 100 centimètres cubes d'air expiré est parfois augmentée, d'autres fois diminuée après l'intervention, on ne peut donc attribuer les modifications notées à une excitation des centres respiratoires par un excès de gaz carbonique puisqu'il n'y a entre les variations du quotient $\frac{V}{P}$ et celles du pourcentage de l'anhydride carbonique dans l'air expiré, aucun parallélisme. Il n'en est pas de même chez les parkinsoniens étudiés avant et après hyoscine. Il n'en est pas de même non plus chez les sujets normaux examinés successivement en position inconfortable, puis en fauteuil métabolique. C'est ainsi que le métabolisme augmente quand le normal est en décubitus dorsal sur planche, alors que le rapport est abaissé.

L'augmentation de $\frac{V}{P}$ signalée par les auteurs précités semble donc bien appartenir en propre aux basedowiens.

C. — MÉTABOLISME DE BASE ET ADRÉNALINE.

GÉNÉRALITÉS.

L'influence des médicaments a fait l'objet d'un travail de Barbour et nous avons, dans un chapitre précédent, résumé rapidement les travaux parus jusqu'à ce jour.

Nous allons maintenant insister plus particulièrement sur l'action de l'adrénaline sur le métabolisme de base. Ce problème a été envisagé par d'assez nombreux auteurs. Langlois et Garrelon, après injections d'adrénaline chez le chien, notent une augmentation des échanges respi-

ratoires. Le fait est confirmé par Bru [7] qui l'attribue à une action toxique sur l'appareil cardio-vasculaire. Boothby [6] et Rowntree, ont pratiqué 54 expériences avec 25 substances différentes. L'adrénaline a été le seul médicament qui, aux doses employées, ait déterminé une augmentation des échanges ; cette dernière était de 10 %. Cette action commence à se manifester quelques instants après l'injection et dure 2 heures environ. Fuchs et Roth, après injections répétées d'un milligramme d'adrénaline, trouvent une augmentation des échanges respiratoires. Le quotient respiratoire reste normal chez l'homme sain, mais s'élève chez l'addisonien.

Sandiford [22], Boothby observent cette même élévation. Ils ont calculé qu'après une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline, il se produit un excès de 50 calories.

Par contre, Etienne, Richard et Claude n'ont constaté aucune augmentation des échanges chez un sujet qui recevait depuis plusieurs mois trois injections par jour de 1 milligramme d'adrénaline. Cet homme, âgé de 57 ans, avait un métabolisme de 34,22 (—8,73 %).

Hitchcock [12], qui a employé l'adrénaline en ingestion, a noté des augmentations de production de chaleur de +6,9 % à la suite d'administration de 3 à 10 centimètres cubes de la solution à 1 %.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune allusion à l'action de l'adrénaline sur le métabolisme de base du parkinsonien. Comme nous l'exposerons plus loin, nous avons pu constater chez plusieurs de nos malades des

troubles neuro-végétatifs notoires, grâce à l'exploration pharmacodynamique de ces sujets par l'adrénaline.

L'hyperglycémie consécutive à l'injection de ce médicament atteignait très souvent un taux inconnu chez les normaux. De là à étudier l'action de l'adrénaline sur le métabolisme de base chez les parkinsoniens il n'y avait qu'un pas ; ce pas nous l'avons fait et bien nous en a pris, car les résultats obtenus nous semblent fort intéressants en jetant une lumière nouvelle sur la complexité des troubles liés au syndrome parkinsonien.

ACTION DE L'ADRÉNALINE CHEZ LE PARKINSONIEN
NON TRAITÉ PAR L'HYOSCINE.

La technique utilisée est fort simple. Le malade à jeun depuis la veille, est étendu sur le fauteuil colonial pendant trois quarts d'heure ; on lui injecte alors 1 centimètre cube d'adrénaline à 1/1000^{me}, et au bout de 15 minutes on procède à la détermination du métabolisme de base.

Nous avons opéré sur 6 malades avec des résultats assez différents. Quatre fois, nous avons obtenu des « surélévations » très notables. Nous appellerons, en effet, « surélévation » l'augmentation du métabolisme basal, par rapport à ce qu'il était chez le malade avant l'injection d'adrénaline ; en outre, nous désignerons sous le nom « d'élévation initiale » celle qui correspond à l'augmentation du métabolisme basal, par rapport au chiffre théorique, avant l'injection d'adrénaline.

Ces « surélévations » étaient respectivement de +68 %, +40 %, +20,7 %, +20,4 %, +11,1 %, +5,9 %.

Dès l'abord, on voit que tantôt l'effet de l'adrénaline

est peu marqué, tantôt il l'est beaucoup. Quatre fois, nous avons atteint des taux de « surélévation » très supérieurs au chiffre moyen de 10 % donné par les auteurs pour les sujets normaux. Dans deux cas nos malades ont réagi d'une façon assez discrète à l'action du médicament et dans des limites se rapprochant sensiblement de celles d'un homme sain. Ne convient-il pas aussi de signaler que la malade présentant une surélévation de 68 % est précisément celle chez qui nous avons noté une hyperglycémie très élevée de 2,5 ‰ à la suite d'une injection de 1 milligramme d'adrénaline. Nous reviendrons plus loin sur le rapprochement de ces deux constatations et nous essayerons de dégager l'explication physiologique de cette coïncidence.

DEUXIÈME PARTIE

DES MODIFICATIONS BIO-CHIMIQUES LIÉES A L'ÉTAT PARKINSONNIEN ET DE LEUR SIGNIFICATION

Deux hypothèses de travail, nous l'avons dit, ont guidé nos recherches.

La première ramène l'état parkinsonien à un trouble du système neuro-végétatif, c'est celle à laquelle se sont ralliées plusieurs études, en particulier celle de J. de Massary [11].

La deuxième ramène l'état parkinsonien — tout au moins en ce qu'il a d'essentiel — à un trouble du mécanisme qui règle automatiquement l'adaptation aux divers modes statiques, ce qui par définition même entraîne un travail musculaire excessif, puisque mal réglé. Cette conception est, on le sait, celle même que les recherches de notre Maître J. Froment (qui l'a le premier formulée) ont étayé sur toute une série d'observations physio-cliniques faites suivant le mode expérimental.

Il nous reste donc à examiner ce qui, dans les perturbations chimiques que nous avons relevées, revient à l'un ou à l'autre des deux mécanismes incriminés ; mais pour être clair il nous faut, en étudiant chacun de ces deux problèmes, le faire précéder de quelques considérations générales qui débordent la question posée et que nous voulons nous efforcer de résoudre.

CHAPITRE PREMIER

PARKINSONISME ET PERTURBATIONS DU SYSTÈME NEUROVÉGÉTATIF

EXPLORATION PHARMACODYNAMIQUE DE CE SYSTÈME

Avant d'étudier les troubles de la vie végétative chez le parkinsonien, il nous paraît indispensable d'exposer quelques données générales nécessaires à la compréhension du sujet.

I. — Généralités anatomophysiologiques

L'étude anatomophysiologique du système sympathique est restée pendant de nombreux siècles très vague.

Hippocrate, Galien, Vésale le décrivaient comme un organe semblable au système nerveux présidant aux fonctions de la vie de relation et l'assimilaient au pneumogastrique. C'est Willis qui le premier en a fait un système distinct. Haller, au xviii^{me} siècle, établit les relations des ganglions sympathiques avec les nerfs rachidiens et craniens, et Petit montra que les lésions du grand sympathique amènent des troubles notables de la vision.

Sulling et Henle démontrèrent les propriétés vasomotrices du grand sympathique, et Claude Bernard et ses élèves son action sécrétoire. Enfin, les physiologistes, tels que Langley et Gaskell ont montré l'importance

de l'électivité de réaction des systèmes organiques aux substances pharmacologiques, créant ainsi une doctrine nouvelle et mettant en valeur l'antagonisme physiopharmacologique des différents segments de l'appareil sympathique lui-même, ainsi que ses rapports avec les glandes à sécrétion interne.

Sympathique et parasymphatique : L'appareil végétatif (Guillaume [7]) comprend trois parties distinctes : une partie supérieure craniale, une partie moyenne thoraco-lombaire et une partie inférieure pelvienne. Il y a lieu de noter que la partie moyenne thoraco-lombaire du système a une distribution très vaste, envoyant des rameaux dans presque toutes les parties du corps en compagnie des rameaux nerveux de la vie organique, tandis que les parties craniennes et pelviennes ont par l'intermédiaire des nerfs craniens un domaine limité au cœur, à l'appareil digestif, et à ses annexes, à l'appareil respiratoire et à l'appareil génito-urinaire. Aussi est-il logique de désigner sous des noms différents ces deux groupements. Le premier très vaste à siège thoraco-lombaire constitue le sympathique vrai. Le second plus limité est désigné sous le nom de parasymphatique.

Le sympathique vrai préside à la contraction des muscles lisses, des vaisseaux de la peau, des organes génitaux. Il exagère les échanges en agissant surtout sur le métabolisme des hydrates de carbone, soit par action directe sur le foie, soit par action sur le système chromaffine. Il a une action trophique sur la nutrition des tissus et une fonction de régulation du tonus musculaire, question d'ailleurs très discutée. Il est en rapport étroit avec les glandes adrénaliniques et cette substance ren-

force ou supplée son action.

Le parasympathique : fait contracter les muscles lisses du tube digestif, il ralentit les échanges et diminue le métabolisme basal. C'est un système formateur de réserves, anabolique.

On voit aisément que ces deux systèmes végétatifs présentent entre eux un *antagonisme* complet. L'opposition semble parfaite entre ces deux systèmes et leur équilibre commande l'équilibre normal de l'organisme. Si l'un des deux plateaux de la balance vient à l'emporter sur l'autre, il en résulte un déséquilibre aboutissant à divers états pathologiques.

Si l'un des deux systèmes organiques se trouve en état d'excitation on verra celle-ci produire une *hypertonie* du système. Si au contraire il y a inhibition du système on verra apparaître une *hypotonie* du système.

Pratiquement, la question n'est pas si simple, car si l'on déprime l'un des systèmes par un moyen quelconque, on notera bien de l'hypotonie de celui-ci, mais en même temps, par manque d'action contre-balançante, l'action du système opposé augmentera simulant l'hypertonie. On peut donc obtenir le même résultat soit en déprimant un des systèmes, soit en excitant l'autre, c'est ce qu'on appelle le *paradoxe des tonus*.

Mais dans certains états pathologiques où par suite d'un déséquilibre constant, l'un des deux systèmes l'emporte complètement sur l'autre, on peut l'exciter ou le déprimer avec une assez grande facilité sans que l'on voie se produire des effets équivalents à une action inverse du système opposé.

Ces états pathologiques de déséquilibre neuro-végétatifs au profit de l'un ou l'autre de ces systèmes ont été classés en clinique sous les noms de parasympathicotomie ou vagotonie et de sympathicotomie. Ces deux grands syndromes n'étant pas toujours isolés, il en résulte des cas mixtes où les deux systèmes neuro-végétatifs sont également touchés, soit par excitation et hypertonie, ce que l'on désigne sous le nom de neurotonie, soit par inhibition et hypotonie totale.

La sympathicotomie s'observe surtout dans les intoxications et les infections d'origine exogène ou endogène, agissant directement sur le sympathique ou surtout sur les glandes associées : appareil thyroïdien (Basedow) ou système chromaffine.

La vagotonie a été bien étudiée par Eppinger et Hess. Elle peut résulter d'une hypertonie vraie du parasympathique ou d'une paralysie du sympathique. L'ictère, le saturnisme, l'inanition, le surmenage influencent son développement.

Certaines maladies nerveuses organiques, telles que la paralysie générale, l'hémorragie cérébrale, la font apparaître.

Elle s'accompagne de troubles hypersécrétoires.

La neurotonie est l'hyperexcitabilité globale du système végétatif.

Quant à l'*hypotonie*, c'est le syndrome inverse du précédent.

Il se traduit par des phénomènes de dépression de la puissance vitale. La vie organo-végétative ne réagit plus aux causes habituelles de réaction. C'est, en somme, l'état de choc avec sidération complète ou atonie du sys-

tème neuro-végétatif. Ce schéma d'ensemble nous était indispensable pour aborder avec fruit l'étude des différents moyens d'examen de cet appareil végétatif, moyens que nous avons nous-mêmes appliqués au syndrome parkinsonien.

II. — Des méthodes d'examen du système neuro-végétatif.

A. — ETUDES DES MODIFICATIONS SPONTANÉES.

On peut étudier l'irritabilité du système nerveux végétatif, c'est-à-dire les modalités réactionnelles qu'il présente suivant les divers excitants naturels ou artificiels, de plusieurs façons. Il y a lieu d'abord d'observer les modifications spontanées qui se présentent au cours du jeu physiologique ou pathologique des différents territoires viscéraux, que ce système tient sous sa dépendance, tels sont les phénomènes vaso-moteurs, les changements de rythme cardiaque. Cette méthode constitue le fondement indispensable à toute description séméiologique comme à toute classification nosographique.

B. — ETUDE DES RÉFLEXES.

De même que pour le système nerveux de relation, dont les perturbations sont décelées par l'examen des réflexes tendineux ou cutanés, il existe pour l'étude du système nerveux végétatif un certain nombre de réflexes dont la recherche et l'interprétation sont indispensables pour apprécier l'état physiologique ou pathologique du système neuro-végétatif.

On a coutume d'étudier d'une part les *réflexes viscéraux* (réflexe oculo-cardiaque, réflexe solaire), d'autre

part les *réflexes cutanés*, en particulier les réflexes pilo-moteur et vaso-moteur.

C. — RÉACTIONS BIO-CHIMIQUES.

A ces recherches purement cliniques s'est ajouté un nouveau groupe de moyens d'investigation neuro-glandulaire ou *groupe bio-chimique*, qui comprend les épreuves pharmacodynamiques, le métabolisme basal et la glycosurie alimentaire.

1° RECHERCHES PHYSICO-CHIMIQUES.

a) Le métabolisme de base peut rendre des services fort grands ; nous nous sommes attachés longuement à son étude dans le syndrome parkinsonien, c'est pourquoi nous ne faisons que le signaler pour l'instant et nous renvoyons le lecteur au chapitre que nous lui avons spécialement consacré.

b) La glycosurie alimentaire préconisée par Naunyn, a été reprise par Santenaise et Tinel [12] comme méthode d'examen du système neuro-végétatif. Elle n'a évidemment de valeur que chez les individus indemnes de toute lésion hépatique, pancréatique ou rénale, qui modifient considérablement le métabolisme des hydrates de carbone et masqueraient alors l'influence que peut avoir sur celui-ci le système nerveux végétatif.

2° RÉACTIONS PHARMACO-DYNAMIQUES.

Au cours de ces dernières années, de nombreux tests pharmacodynamiques ont été proposés en vue d'étudier la réactivité du malade vis-à-vis de poisons considérés les uns comme vagotoniques, les autres comme sympa-

thicotoniques. Nous ne retiendrons ici que les plus employés d'entre eux qui, ayant fait leurs preuves, méritent d'être retenus par la pratique clinique.

André Thomas, dans son rapport à la VII^{me} Réunion neurologique de 1926, a admirablement résumé la question.

Eppenger et Hess ont été les premiers à préconiser l'injection sous-cutanée de substances spéciales pour étudier le tonus des deux systèmes antagonistes de la vie végétative.

A la suite des recherches modernes de Danielopolu et ses élèves, de Claude, Tinel, Santenoise, Laignel-Lavastine, le problème s'est compliqué par la mise en lumière de l'action amphotrope de la plupart des substances employées, action double et successive sur les deux systèmes antagonistes qui rend beaucoup plus difficile que ne le pensaient Eppinger et Hess, l'interprétation des résultats obtenus. Pour mettre un peu de lumière dans cette question complexe, nous croyons utile de rappeler les diverses actions des produits utilisés chez l'homme normal, telles que les décrivent les auteurs modernes (Langeron).

a) *L'atropine* : Depuis Trousseau, l'action sédatrice de la belladone est connue ; actuellement, l'atropine seule est employée dans l'exploration du système végétatif. Les effets produits sont les suivants : sécheresse de la bouche, soif, sécheresse cutanée, tachycardie, augmentation des échanges, élévation du métabolisme basal. Les faibles doses diminuent la fonction chronotrope et exagèrent le R. O. C. alors qu'au contraire apparaît le réflexe solaire. On peut voir de la glycosurie. Tout se

•

passé comme si l'atropine paralysait le système parasympathique, et permettait aussi à son antagoniste d'agir librement.

Par contre Langley, Laignel-Lavastine, accordent à l'atropine une action sur le sympathique de même sens que sur le vague et pour eux les hautes doses paralyseraient les deux systèmes.

Enfin, l'atropine abaisse ou élève la P. A. suivant les doses et elle rend réfractaires à l'action de l'adrénaline les éléments sensibles à cette dernière. Pour les *épreuves à l'atropine*, les doses usuelles sont de 1/2 à 1 mm. 1/2. La voie utilisée est la voie hypodermique, rarement intraveineuse. Danielopolu [2] conseille la combinaison de l'atropine et de l'orthostatisme qui serait d'une grande valeur pratique. Malgré un certain amphotropisme, chez le normal, l'atropine est avant tout paralysante du vague.

b) La pilocarpine : L'emploi de cet alcaloïde a été systématiquement institué par Eppinger et Hess dans leurs travaux initiateurs sur la vagotonie ; globalement après une injection de 0 gr. 01 de ce produit, on note de la salivation, des vomissements, de l'hypertonie gastrique, de l'intolérance vésicale, un abaissement de la P. A. Danielopolu [2], du myosis, de l'augmentation de la tolérance des sucres, un abaissement du métabolisme de base, un retard de la glycémie adrénalique, et un abaissement de l'hyperglycémie provoquée (Laignel-Lavastine [8]. A. C. Guillaume [7]. Pour faire l'épreuve on injecte 0 gr. 01 chez l'adulte, le malade est étendu ; l'injection est faite sous la peau. Le R. O. C. varie dans un sens ou l'autre.

Classiquement, la pilocarpine est un excitant électif du parasympathique, ses effets sont identiques aux symptômes de la vagotonie.

En réalité chez l'homme normal, la pilocarpine est une substance amphotrope à prédominance vagotrope. On peut obtenir des résultats paradoxaux ou intriqués chez les déséquilibrés du système neuro-végétatif.

c) *L'ésérine* : Cette substance a toujours été considérée comme un excitant du vague, plus puissant encore que la pilocarpine et entraînant des symptômes hyper-vagotoniques (Mougeot). Actuellement, les auteurs français et roumains lui attribuent également un rôle amphotrope, agissant à la fois sur le sympathique et sur le vague comme la pilocarpine, mais suivant un rythme inverse. Dans une première phase très courte, on constate une excitation modérée du système sympathique avec inhibition passagère du vague. Le pouls s'accélère, la pression augmente, le réflexe oculo-cardiaque diminue, le réflexe solaire se précise. Puis après neuf ou dix minutes survient une période d'excitation prolongée du parasympathique.

En résumé, son action est complexe, uniquement parasympathicotrope à petites doses et chez les parasympathicotoniques, amphotrope à prédominance parasympathique à doses moyennes, sympathicotrope chez les sympathicotoniques.

d) *L'adrénaline* : Produit de sécrétion des glandes surrénales et chromaffines, l'adrénaline découverte par Takamine, a fait l'objet d'un grand nombre de recherches (Leulier, Mouriquand) ; c'est avant tout un excitant du système sympathique. Mais son action ne s'exerce

pas également sur tous les éléments innervés par le système sympathique ; et tous les districts vasculaires ne sont pas influencés dans le même sens. Localement elle produit une chair de poule très forte (Elliot, Kahn) à la dose de 1 à 2/10^{me}. de milligramme par kilogramme d'animal (l'homme ne supportant guère plus de 2 milligrammes). Son action est la suivante : sécheresse de la bouche, soif, chair de poule, érection pilaire, hyperesthésie, angoisse précordiale, hyperglycémie (Blum 1901) *élévation du métabolisme de base*, exophtalmie, élévation du P. A.

Le R. O. C. est habituellement inversé ou annulé.

La voie d'introduction influence l'apparition des variations de pression (Carnot et Josserand).

La température centrale est nettement augmentée.

L'adrénaline se comporte comme un excitant de la fibre lisse.

Les épreuves à l'adrénaline jouissent actuellement d'une grande faveur, tenant dans l'arsenal pharmacologique végétatif la première place. L'adrénaline peut être instillée dans l'œil (Loewi) deux à trois gouttes de la solution à 1/1000^{me}. Elle peut être injectée dans le derme (Juster), ou même dans la circulation générale. C'est, d'après Daniélopou, la voie de choix. Cette épreuve a été pratiquée par divers auteurs qui lui ont donné leur nom.

I. Epreuve d'Eppinger et Hess. Ils observent le tremblement, l'élévation de la P. A. chez les sympathicotoniques, ainsi que de l'hyperglycémie.

II. Epreuve de Dresel. Un centimètre cube de la solution à 1/1000^{me} est injecté ; on mesure la P. A. de cinq

en cinq minutes et on construit la courbe. Normalement parabolique, chez les vagotoniques, elle est en S et en clocher chez les sympathicotoniques.

III. Epreuve de Gœtsch. On injecte 1 centimètre cube de la solution à 1/1000^{me} sous la peau, ou dans le muscle. Le sujet a absorbé auparavant 100 grammes de glucose ; il est couché pendant 1 h. 1/2 à 2 heures, on note le pouls et la P. A. toutes les vingt minutes, et on examine les urines toutes les deux heures. Chez les normaux, la *glycémie monte de 0,20 à 0,50 %*. La glucosurie est rare et doit, dans les recherches de laboratoire, actuellement céder le pas à la glycémie.

Classiquement, l'adrénaline est qualifiée de « sympathique en solution » ou de « sympathico-mimétique ». En réalité, cette opinion est exagérée. Danielopolu pense que l'adrénaline aurait une action amphotrope, son action excitante sur l'un ou l'autre système dépendant de la dose employée.

Bauer et Platz reconnaissent également cette action amphotrope qui, surtout chez les hypervagotoniques, exciterait d'abord le vague, entraînant un ralentissement du pouls avec un abaissement léger ou une absence de variation de la pression, puis agirait sur le sympathique vrai en provoquant des symptômes inverses. Cette seconde phase existerait seule et d'une façon précoce chez les sympathicotoniques ; elle s'accompagnerait en outre chez ceux-ci d'hyperglycémie.

Laignel-Lavastine, Claude, Tinel et Santenoise envisagent sous ce même angle le rôle de l'adrénaline, que Gautrelet et Garibaldi ont vérifié par des expériences sur les lapins et les chats.

e) *L'hyoscine* a une action identique à celle de l'atropine, quoique moins intense. Elle paralyse le vague et libère le sympathique ainsi que le prouvent l'amoindrissement du R. O. C. et la sécheresse de la bouche qui surviennent chez les sujets recevant l'hyoscine.

Conclusions : Que doit-on attendre de telles méthodes ? La réponse à une telle question a été très clairement formulée par D. Santenoise et J. de Massary [13]. Dans la majorité des cas, on obtient soit des résultats mixtes, soit des résultats paradoxaux, soit des résultats discordants au cours d'épreuves répétées à plusieurs jours d'intervalle. Aussi, est-il impossible « d'établir par les tests pharmacologiques une classification entre états vagotoniques et sympathicotoniques » (Vallery-Radot). Il y a une différence à établir entre l'étude d'ensemble du tonus neuro-végétatif et la discrimination de la prédominance vagale ou sympathique. Vouloir classer *les malades en vagotoniques et sympathicotoniques est une vue de l'esprit*. Le plus souvent, c'est l'ensemble des deux systèmes qui réagit selon les quatre états suivants : neurotonie ou équilibre normal, instabilité exagérée, hyper ou hypoeccitabilité. C'est cette étude ou « dynamisme végétatif », comme l'appellent les auteurs précités, qu'il y a lieu de préciser beaucoup plus que de chercher à placer l'étiquette de vagotonie ou de sympathicotonie et c'est dans ce sens que les épreuves pharmacodynamiques donnent des résultats intéressants.

3° SYNDROMES NEURO-VÉGÉTATIFS CLINIQUES DANS LE SYNDROME PARKINSONIEN.

Le syndrome parkinsonien est caractérisé cliniquement par des troubles que l'on peut classer en deux

catégories : d'une part des modifications du tonus musculaire, d'autre part des altérations du système organo-végétatif. Ces dernières peuvent être de deux ordres : ce sont des modifications soit sécrétoires, soit trophiques.

A. — **MODIFICATIONS SÉCRÉTOIRES.**

L'hyperhydrose ou exagération de la sécrétion sudorale est assez fréquente chez les parkinsoniens. Le rôle du système neuro-végétatif dans la pathogénie de ce symptôme a été établi par Laignel-Lavastine. Porak, André Thomas. Il convient de souligner que l'on distingue deux sortes de sueurs : l'une s'accompagnant de vaso-dilatation avec rougeur et chaleur, c'est la sueur physiologique. L'autre d'origine neuro-végétative, réflexe, coïncidant avec les phénomènes vagotoniques, d'origine digestive ou émotive : c'est la sueur froide que l'on provoque par l'injection de substances pharmacodynamiques, telle la pilocarpine qui ont une action stimulante du parasymphathique.

La séborrhée, c'est-à-dire l'exagération de la sécrétion sébacée peut être, soit grasseuse, soit huileuse. On rapporte ce trouble à un facteur nerveux d'origine nerveuse. Il n'est pas rare chez les parkinsoniens.

La sialorrhée ou exagération de la sécrétion salivaire est sous la dépendance des deux voies parasymphathiques (Guillaume).

L'hypercrinie ou augmentation de la sécrétion lacrymale a été également considérée comme un symptôme d'ordre neurologique.

Les troubles vaso-moteurs enfin, tels les placards érythémateux sont fréquents à la face et au cou (Porot).

L'hyperthermie ou l'hypothermie localisées ou généralisées sont des phénomènes bien connus (A. Thomas, Martel et Holland).

B — **MODIFICATIONS TROPHIQUES.**

Œdèmes : L'influence du sympathique sur la nutrition des tissus est connue depuis longtemps (Claude Bernard, Brown-Sequard). Plus récemment Arloing a noté les modifications des téguments et les perturbations histologiques causées par la section du sympathique. Aussi actuellement fait-on jouer un rôle important aux troubles du système neuro-végétatif dans l'apparition d'œdèmes localisés.

Glycosurie : La présence de sucre dans les urines a été souvent constatée dans différentes maladies nerveuses. Claude Bernard a montré qu'en piquant le plancher du quatrième ventricule on faisait apparaître du diabète sucré. Actuellement, le rôle des deux systèmes antagonistes neuro-végétatifs dans la production du sucre est démontré. On sait en outre que la glycosurie nerveuse est souvent liée à des lésions encéphaliques localisées avec précision. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

L'obésité, partielle ou généralisée, a été constatée dans nombre d'affections du système nerveux. Et il semble bien que dans la plus grande généralité des cas le système neuro-végétatif et en particulier le parasymphatique soit en cause.

Pour la *maigreur* il en est de même, le centre supérieur de l'amaigrissement se trouvant, d'après Camus et Roussy, dans le tuber cinereum, à côté de celui de l'obésité.

Les *douleurs* diffuses ne sont pas rares également dans le syndrome parkinsonien. Souques en signale de nombreux cas, et nous-mêmes en avons constatés fréquemment.

Généralement limitées aux régions rigides, elles peuvent dans les cas d'hémi-parkinson exister cependant du côté sain.

4° RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ANTÉRIEURES.

De nombreux chercheurs se sont appliqués à pratiquer chez les parkinsoniens des examens très complets du système neuro-végétatif dont l'équilibre leur paraissait souvent perturbé cliniquement.

Nous rappelons pour mémoire, les travaux de Chauffard et M^{lle} Bernard, ceux de Rieux, Bergé, Litvack, Pierre Marie.

Gautrelet, en 1911 et 1923, étudiant l'action des substances pharmacodynamiques, injecta à deux parkinsoniens de l'adrénaline et de la pilocarpine. L'un réagit à l'adrénaline et peu à la pilocarpine, l'autre eut au contraire des réactions inverses, celui-ci était d'ailleurs à un stade évolutif plus avancé.

C'est surtout depuis la dernière épidémie d'encéphalite de 1919-1920, ayant fait surgir bientôt une foule de parkinsoniens, que l'étude pharmacodynamique de ces malades a été largement réalisée.

Claude, en 1921, rapporte un cas de syndrome parkinsonien unilatéral post-encéphalitique, où il a constaté de l'inégalité pupillaire, de la glycosurie alimentaire marquée, des réactions à l'adrénaline fortes, à l'atro-

pine paradoxales, et il conclut à un syndrome sympathicotonique.

Laignel-Lavastine rapporte également l'observation d'un parkinsonien où les troubles neuro-végétatifs étaient très marqués. L'atropine faisait disparaître le réflexe oculo-cardiaque, tandis que l'adrénaline faisait disparaître la raie de Sergent. Et l'auteur conclut à un syndrome vagotonique.

A. Pruvost conclut également qu'il existe dans l'encéphalite léthargique un syndrome neuro-végétatif à prédominance parasympathique. Porru, Lisi, Campanacci, dans de nombreux cas de parkinsonisme, ont également étudié l'action pharmacodynamique de l'adrénaline, de l'atropine, de la pilocarpine et de l'ésérine.

Nous n'aurions garde d'oublier la remarquable thèse de L. de Massary [11] qui contient une étude très documentée de l'exploration pharmacodynamique du système neuro-végétatif des parkinsoniens. Nous avons puisé largement dans ce travail pour la rédaction de ce chapitre.

Cet auteur conclut que la plupart sont des neurotoniques à prédominance parasympathique. Il distingue deux phases évolutives ou plutôt deux degrés d'intensité des signes cliniques : au début de la maladie, si l'infection a été peu étendue, il y a vagotonie simple avec peu ou pas de réaction sympathicotonique. Plus tard, ou si l'infection causale a été violente, il y a neurotonie avec prédominance vagotonique légère. L'affection peut atteindre rapidement ou d'emblée le second degré. Mais elle peut rester longtemps au premier degré.

Enfin, Marinesco et Sager ont récemment [10] apporté les résultats cliniques de l'exploration du système végétatif à l'aide de tests pharmacologiques. Ils ont fait usage dans leurs recherches de l'adrénaline en injections sous-cutanées, suivant le procédé de Dresel et en injections intra-veineuses, complétées par l'injection de pilocarpine et l'examen du R. O. C. Dans quatre-vingt cas étudiés, ils ont constaté dans 90 % des cas une neurotonie très accusée, dans 8 % une légère vagotonie et dans 2 % de la neurotonie. Les injections de pilocarpine ont confirmé ces résultats obtenus avec l'adrénaline. Pour eux, la vagotonie constitue dans le parkinsonisme un symptôme de premier plan.

5° TRAVAUX PERSONNELS CONCERNANT L'ÉTAT PARKINSONIEN.

Dans les remarquables études que nous venons d'énumérer, on voit que les chercheurs ont observé minutieusement ce que deviennent la tension artérielle, le réflexe oculo-cardiaque, le réflexe solaire et les symptômes cliniques, après l'injection de drogues à action pharmacodynamique puissante, telles que l'adrénaline, l'atropine ou l'hyoscine.

Mais d'une manière générale, on s'est fort peu préoccupé des modifications chimiques du sang au cours de ces épreuves. Laissant de côté délibérément les effets physiologiques révélés par la clinique, étude qui aurait débordé le domaine de la biologie pure, nous nous sommes attachés uniquement à la *partie chimique* de l'exploration pharmacodynamique du système neuro-végétatif des parkinsoniens.

Nous avons signalé que l'adrénaline injectée à doses thérapeutiques influence de façons très différentes la glycémie d'un sujet, suivant que son système neuro-végétatif est ou non en état de déséquilibre.

Claude et Santenoise d'une part, Targowla d'autre part [15] ont établi que le taux de l'hyperglycémie adrénalinique était susceptible de renseigner sur le degré d'excitabilité du système sympathique. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'étudier les variations de la glycémie chez nos malades à la suite d'injection d'adrénaline, pour nous renseigner sur l'état de leur système autonome. Naunyn a en outre utilisé la glycosurie alimentaire comme méthode d'examen neuro-végétatif. Nous avons utilisé ce procédé parallèlement à l'épreuve à l'adrénaline.

Exposons les résultats obtenus :

A. — LA GLYCÉMIE CHEZ LES PARKINSONIENS.

Avant d'entreprendre l'étude des variations de la glycémie des parkinsoniens sous l'influence des différents facteurs, il nous a paru indispensable d'étudier la glycémie de ces malades en dehors de toute cause étrangère.

Les malades étant à jeun depuis la veille, on leur prélevait 5 centimètres cubes de sang par ponction veineuse et ce sang reçu sur du fluorure de sodium (environ 0 gr. 05) était immédiatement déféqué par la méthode sulfo-tungstique. Nos dosages ont été effectués selon la méthode très précise de Fontès.

Voici les chiffres obtenus :

0 gr. 85	1 gr. 10	1 gr. 20	1 gr. 40	1 gr. 65
0 gr. 85	1 gr. 10	1 gr. 20	1 gr. 40	1 gr. 65
0 gr. 90	1 gr. 10	1 gr. 25	1 gr. 40	1 gr. 70
1 gr. 00	1 gr. 20	1 gr. 25	1 gr. 40	1 gr. 80
1 gr. 10	1 gr. 20	1 gr. 25	1 gr. 50	1 gr. 85
1 gr. 10	1 gr. 20	1 gr. 40	1 gr. 60	1 gr. 90

On voit que chez les parkinsoniens la glycémie oscille dans des limites assez larges. Quelles sont les limites normales de ces variations ? R. Lépine, dans son livre intitulé : « *le sucre du sang* », a résumé un ensemble de travaux commencés en 1890 par lui-même et ses collaborateurs Barral et Boulud. Depuis de très nombreuses publications ont paru sur les variations de la glycémie dans les différents états pathologiques. Le sucre sanguin de l'homme normal est de 0,75 à 0,95 (Lépine), de 0,88 à 1 gr. 05 (Grigaut), de 0,88 à 1,31 (Gilbert et Baudoin), de 0,65 à 1,05 (Liefman et Stern), environ de 1,34 (De Ronzo).

De ces chiffres, il nous semble rationnel de conclure que jusqu'à 1 gr. 50, il n'y a pas d'hyperglycémie notoire et que normalement, la glycémie oscille aux environs de 1 gramme par litre. L'examen des chiffres précités établit que dans certains cas la glycémie des parkinsoniens s'élève au-dessus du taux normal. Le pourcentage des augmentations est d'ailleurs très variable. Trois fois, nous avons trouvé des chiffres supérieurs à 1 gr. 70. Le seuil de passage du sucre sanguin dans les urines étant voisin de ces taux, nous avons recherché le sucre dans les urines des malades en cause. Dans les trois cas, nous avons constaté une glycosurie, discrète

d'ailleurs et intermittente. Cliniquement et chimiquement les malades ne semblaient, en outre, présenter aucun trouble de la fonction hépatique. Par contre, chez eux, les syndromes parkinsoniens étaient fortement accusés : la raideur et la contracture étaient généralisées, les tremblements très marqués ; aucun traitement n'avait jusqu'alors été institué chez eux.

Roussel [11 *bis*], dans une thèse faite au laboratoire de M. le Professeur Leulier, étudiant quelques parkinsoniens, avait noté une glycémie dépassant souvent la normale.

En résumé, chez les parkinsoniens, la glycémie peut présenter des oscillations assez fortes. Dans l'ensemble elle se maintient à peu près dans les limites classiques.

B. — ÉPREUVE DE LA GLYCOSURIE ALIMENTAIRE.

Naunyn fut le premier à étudier la glycosurie alimentaire pour la fixation du métabolisme des hydrates de carbone. Lewis et Benedict l'ont utilisée comme test de l'hyperthyroïdisme ; Santenaise et Tinel l'ont employée comme méthode d'examen du système neuro-végétatif. D'après ces auteurs, les sujets fortement vagotoniques, c'est-à-dire à R. O. C. très positif, présentent une tolérance des sucres remarquable. Il faut élever à 150 grammes et même à 200 et plus la quantité de glucose pour avoir une glycosurie alimentaire qui est rapide, légère et fugace. Mais moins l'état vagotonique est accentué et plus s'abaisse le seuil de la glycosurie. Chez les hypovagotoniques et les sympathicotoniques on obtient aisément avec 100 grammes et même 80 grammes de glucose une glycosurie plus tardive, mais abondante et pro-

longée. Chez les hypervagotoniques on voit la tolérance en glucose s'élever à 200 et 250 grammes. C'est le cas de certains anxieux, de certains maniaques, tandis que les périodes intercalaires d'hypovagotonie coïncident avec un abaissement considérable de cette tolérance jusqu'à 100 grammes et même moins.

Donc chez les déséquilibrés périodiques du vago-sympathique, la glycosurie alimentaire suit les variations du tonus végétatif. Naunyn pratiquait l'épreuve de la façon suivante : le malade à jeun, après sondage vésical absorbait 100 grammes de glucose et 400 centimètres cubes d'eau. Il recueillait ensuite un verre d'urine d'heure en heure pendant six heures et recherchait le glucose dans chaque verre. Par cette méthode, Santenoi et Tinel ont montré que la tolérance du glucose est très augmentée chez les hypervagotoniques et très diminuée chez les sympathicotoniques. Mais estimant que cette méthode manquait de précision et qu'il y avait un rapport entre le poids du sujet et son seuil de résistance glycosurique, ils ont pensé que chez l'individu normal, la quantité de sucre à ingérer variait suivant sa vigueur organique, suivant son poids.

D'après leurs recherches, l'homme en parfait équilibre neuro-végétatif supporterait 1 gr. 50 de glucose par kilogramme. Ce chiffre dépassé entraînerait l'apparition de la glycosurie. En donnant donc systématiquement une dose supérieure, il est aisé de se rendre compte si le sujet est hypervagotonique par l'absence de sucre dans les urines ou au contraire sympathicotonique si l'on trouve dès les premières heures une forte quantité de glucose dans son élimination urinaire.

Nous avons dans nos recherches adopté cette méthode. Nos malades à jeun recevaient 1 gr. 70 de glucose par kilogramme de poids. L'urine était recueillie d'heure en heure pendant cinq heures consécutives.

Nos recherches ont porté sur seize cas. Dans treize cas, pendant les cinq heures qui suivirent l'ingestion de glucose, aucune présence de sucre n'a été constatée dans les urines. Par contre, nous avons noté une fois une légère réduction et deux fois une réduction très forte de liqueur de Fehling. A la cinquième heure, l'urine n'avait plus d'action sur ce réactif.

Nous avons évidemment au préalable vérifié que nos malades n'avaient aucune lésion soit hépatique, soit rénale, soit pancréatique. Dans la majorité des cas, l'épreuve de la glycosurie alimentaire conduit à penser que chez les parkinsoniens, il y a une augmentation de la tolérance du glucose, symptôme que les auteurs classiques rapportent à l'hypervagotonique du système neuro-végétatif.

C. — **HYPERGLYCÉMIE ADRÉNALINIQUE.**

1° ÉPREUVE A L'ADRÉNALINE.

L'injection d'adrénaline produit chez le normal de l'hyperglycémie, ou mieux de l'hyperglucidémie, pour tenir compte des travaux de Fontès, rarement de la glycosurie. Actuellement, il semble bien établi que dans l'épreuve de l'adrénaline, l'étude de la glycosurie doit céder le pas à celle de la glycémie, reflet plus fidèle des troubles neuro-végétatifs, parce que plus précis et plus proche de la réalité physiologique des faits.

Cette épreuve peut être réalisée de différentes manières.

Louis Hamman et Hirschmann [6] donnent 50 grammes de glucose le matin à jeun et dans la demi-heure qui suit, font une injection de 1 milligramme d'adrénaline. Le sucre sanguin est dosé toutes les demi-heures. D'autres auteurs se contentent d'injecter de l'adrénaline au sujet à jeun. Nous nous sommes ralliés à cette méthode.

Que doit-on penser de la voie d'injection ?

Danielopolu, puis Horing ont soutenu que l'injection hypodermique manquait de précision, l'adrénaline se résolvant sur place et n'étant que peu entraînée dans le courant circulatoire.

Aussi cet auteur conseille-t-il l'injection intra-veineuse de très faibles doses de cette drogue.

Malgré cette remarque, nous n'avons pas suivi cet auteur.

D'abord pour une raison d'ordre moral : l'injection brutale d'adrénaline par voie sanguine n'est pas sans danger, aussi avons-nous délibérément rejeté une méthode dont aurait pu pâtir le patient.

Les réactions obtenues par voie intra-veineuse, outre leur brutalité, sont fugaces, passagères et se prêtent mal à l'expérimentation.

Enfin, comme l'a montré Marinesco [10], l'injection par voie sous-cutanée, par le procédé Dresel, est parfaitement applicable au syndrome parkinsonien, car la résorption de l'adrénaline se fait dans cette maladie d'une façon régulière, comme le montrent les résultats

comparatifs obtenus en injectant cet agent par voie intra-veineuse.

L'exploration pharmacodynamique du vago-sympathique par l'hyperglycémie adrénalique a été utilisée avec fruit dans de nombreux états où le déséquilibre de ce système était en cause.

Claude et Santenoise et à leur suite Targowla, A. Lamache et P. Bailley, l'ont appliquée à l'étude des troubles d'ordre végétatif accompagnant l'anxiété et la mélancolie.

Gœtsch le premier, puis R. Labbé et Lambru se fondant sur les expériences d'Eppinger et Falta, ont préconisé l'épreuve à l'adrénaline pour mettre en évidence les états d'hyperthyroïdie.

Ces auteurs ont pu par ce procédé dissocier les syndromes sympathicotoniques purs, de ceux où des phénomènes de basedowisme leur étaient associés.

C'est pourquoi, nous avons appliqué — dans tous les cas où il a été possible de le faire — cette épreuve aux parkinsoniens du service de M. le Professeur Froment.

Avant d'exposer nos résultats, il nous semble indispensable d'étudier les réactions glycémiques d'un sujet normal, recevant 1 milligramme d'adrénaline par voie sous-cutanée. Un sujet sain recevant 1 milligramme de la solution d'adrénaline à 1/1000^{me} voit sa glycémie s'élever.

Langeron, dans une revue générale [9], cite comme chiffres moyens, une augmentation de 0,20 pouvant aller jusqu'à 0,50 %. D'après Brösamlen, chez les sujets normaux, on note une hyperglycémie commençant après dix

minutes et atteignant son maximum au bout d'une heure avec une élévation maxima de la glycémie de 0 gr. 58 ‰; la réaction est terminée au bout de trois ou quatre heures. Raoul Labbé et Lambrou ont constaté chez les sujets normaux, une hyperglycémie constante, mais modérée, variant de 0,05 à 0,57 avec une moyenne de 0,23 ‰. La durée de la réaction a été de une heure à quatre heures.

Dans nos recherches, nous avons utilisé une solution d'adrénaline à 1 ‰ ; nous injectons 1 centimètre cube de cette solution au sujet à jeun depuis la veille. Préalablement, nous lui avons prélevé 5 centimètres cubes de sang pour déterminer sa glycémie initiale. Après l'injection toutes les demi-heures, nous prélevions à nouveau 5 centimètres cubes de sang et le dosage de glucose sanguin était réalisé aussitôt par la méthode de Fontès et Thivolle [4]. Les urines du malade étaient recueillies également de demi-heure en demi-heure, et nous recherchions s'il y avait glycosurie. La voie sous-cutanée nous a semblé très recommandable, et en opérant correctement l'injection, nous n'avons eu que très rarement une ischémie locale, qui aurait pu gêner la diffusion de l'adrénaline.

Dans le tableau suivant, nous résumons les chiffres obtenus.

Glycémie ‰	Cas VII	Cas V	Cas IV	Cas XX	Cas I	Cas XI	Cas XVI	Cas II	Cas XIX	Cas XV
Avant l'injection.	1,40	1,00	1,20	0,90	0,90	1,05	0,85	1,00	1,10	0,85
Après 30 minutes.	1,65	1,60	1,60	1,60	1,65	1,10	0,95	1,20	1,50	0,90
Après 1 heure....	2,50	1,65	2,10	2,10	1,80	1,25	1,60	1,80	1,60	1,25
Après 1 h. 30.....	1,60	1,50	2,35	2,15	1,40	1,05	1,40	1,57	1,10	2,20
Après 2 heures...	1,45	1,30	1,80	1,75	1,20	1,00	1,10	1,20	1,20	2,40

En se référant aux auteurs précités, pour discuter nos résultats, nous considérerons que, en dehors de tout état pathologique, l'élévation de la glycémie après l'injection d'un milligramme d'adrénaline peut atteindre un taux maximum de 0,60 ‰.

Sur dix malades étudiés, trois seulement ont présenté une hyperglycémie adrénalinique, restant sensiblement dans les limites physiologiques. Par contre, chez les sept autres, l'hyperglycémie provoquée est souvent très exagérée, puisque nous avons trouvé des glycémies maxima de 2 gr. 15, 2 gr. 35, 2 gr. 40 et même 2 gr. 50 avec une glycémie de départ voisine de 1 gramme ‰. Une demi-heure après l'injection, nos chiffres le montrent, l'augmentation du sucre sanguin est déjà manifeste, mais par contre le taux maximum suivant les individus est atteint au bout d'une heure, une heure et demie, ou même à la deuxième heure.

Dans la majorité des cas cependant, 120 minutes après l'injection, les variations du sucre sanguin tendent à s'amortir et le plus souvent même dans ce délai on est déjà revenu à la glycémie initiale.

Ne convient-il pas aussi de souligner que les *hyperglycémies les plus notoires* ont coïncidé avec les *désordres cliniques les plus marqués*. Chez la plupart de nos malades, l'injection d'un milligramme d'adrénaline a déclenché des troubles sérieux, mais passagers. Nous avons, en effet, noté une *intensification très notable du tremblement et de la rigidité, des nausées*, parfois de l'angoisse. Les malades que nous appellerons des figés purs, c'est-à-dire ne présentant pas avant l'épreuve de tremblement, voyaient, ils nous l'ont signalé eux-mê-

mes, apparaît chez eux, un tremblement assez marqué qui débutait dix minutes après l'injection d'adrénaline.

Les sujets présentant les réactions cliniques les plus discrètes, ont été en général, précisément ceux chez qui nous avons noté les hyperglycémies les moins élevées. L'intensité des troubles observés en clinique à la suite d'injection d'adrénaline, nous a semblé être un reflet assez fidèle de l'élévation concomitante de la glycémie.

Le seuil de passage du sucre sanguin dans les urines a été voisin le plus souvent de 1 gr. 70 ‰. La glycosurie peut d'ailleurs être d'importance très variable, allant d'une réduction légère de la liqueur de Fehling jusqu'à des doses assez élevées parfois (10 grammes ‰).

Que conclure de telles constatations ? Sommes-nous chez les parkinsoniens en présence d'une dysrégulation d'ordre neuro-végétatif du métabolisme des hydrates de carbone ?

L'hyperglycémie adrénalique — rappelons-le brièvement — peut être le fait de plusieurs agents déterminants.

Elle peut d'abord appartenir au cortège symptomatique de l'hyperexcitabilité orthosympathique, dont le réflexe solaire est un témoin clinique aisément saisissable.

D'après Tournade et Chabrol, si le sympathique possède, en effet, une autonomie qu'on ne peut lui contester, normalement il ne joue pas seul mais en synergie avec l'adrénaline.

Cette hyperglycémie peut être aussi le fait d'une hypersensibilité sympathique pour l'adrénaline, due à

des troubles thyroïdiens. Labbé n'a-t-il pas démontré que dans le basedow, l'hyperglycémie adrénalinique anormalement élevée est la règle. On pourrait encore mettre en cause soit une déficience tissulaire dans l'utilisation des sucres, soit un trouble d'ordre hépatique.

Quel est parmi tant de facteurs, celui à retenir pour expliquer l'hyperglycémie médicamenteuse notable, constatée chez la plupart de nos malades ?

Plus loin, nous exposerons que chez tous nos malades, contrairement à l'opinion de nombreux auteurs, nous avons constaté une élévation du métabolisme basal. N'est-ce pas là, pourra-t-on nous dire, avec l'hyperglycémie adrénalinique exagérée, une preuve indiscutable de troubles thyroïdiens chez les parkinsoniens ? Non, il n'en n'est rien. Tout comme notre Maître M. le Professeur Froment, nous sommes convaincus que l'élévation du métabolisme de base chez ces malades est d'ordre strictement « extra-thyroïdien », sinon d'ordre strictement « extra neuro-végétatif ». Nous nous expliquerons sur ce point dans le chapitre spécialement réservé à la dépense de fond.

De plus, les récents travaux de Tachon, Hammann et Hirschmann, de Janney, ont montré que les hyperthyroïdiens réagissent à l'ingestion de glucose par une hyperglycémie dont l'intensité et l'évolution rappellent l'hyperglycémie provoquée chez les diabétiques. Marcel Labbé, Henri Labbé et Nepveux ont également soumis des basedowiens à l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire et sont arrivés à des conclusions analogues. D'après eux, l'hyperglycémie alimentaire est une excellente méthode de diagnostic dans le basedow. Il nous a semblé

indispensable d'étudier les troubles de la glyco-régulation chez nos malades à ce point de vue.

Quelques-uns de nos malades ont reçu 45 grammes de glucose et la glycémie était étudiée chez eux d'heure en heure. Dans le basedow, l'élévation de la glycémie est de 0,8 à 1,33 au-dessus du taux initial. La durée de l'hyperglycémie va de deux à cinq heures. Si l'on exprime la mesure de la réaction hyperglycémique suivant la méthode de Labbé, c'est-à-dire par l'aire du triangle que forme la courbe de l'hyperglycémie, on trouve chez les basedowiens une variation de 0,81 à 3,87, avec une moyenne de 1,75. Chez les sujets sains, on trouve dans les mêmes conditions, 0,21.

Chez tous nos sujets, l'hyperglycémie alimentaire a été légère. Le taux le plus élevé étant atteint en une heure au plus tard et le retour au degré initial se faisait en deux heures au maximum. On est loin de ce qui se passe chez les basedowiens où la courbe de la glycémie s'élève rapidement et à un taux élevé et ne redescend que très lentement vers la normale.

En résumé, le *facteur thyroïdien* est à exclure dans l'explication de l'hyperglycémie adrénalinique exagérée chez les parkinsoniens. Restent deux facteurs. Examinons d'abord celui qui fait état de l'utilisation tissulaire déficiente du glucose sanguin, en dépit de l'hypertonie qui serait réalisée, disent certains, uniquement aux dépens des protides musculaires.

Dans le fonctionnement du muscle, il y a lieu de distinguer deux choses : la *fonction tonique* liée au métabolisme albuminoïde qui aboutit en parlant de protides constitutifs du muscle à la formation de composés azo-

lés, tels que créatine et créatinine ; la *fonction clonique* d'autre part liée à un métabolisme hydro-carboné et aboutissant, en partant des glucides musculaires (glycogène, glycose et autre sucre) à la formation de composés acides dont le plus connu est l'acide sarcolatique. M. le Professeur Froment [5] a montré que le mécanisme de la stabilisation à *minima* du parkinsonien étant en défaut, il intervient un mécanisme de *stabilisation* de renfort qui met le malade en état de contraction semi-permanente. Cette contraction, qui se règle suivant que l'attitude du malade rend sa stabilisation plus ou moins litigieuse *s'apparente aux contractions cloniques*. La suractivité de la fonction dite clonique du muscle aboutit à une surproduction de composés acides et à une augmentation de l'ammoniaque ^{urinaire}. L'augmentation quasi constante du coefficient de Maillard-Lanzenberg (Froment et Velluz [5]), coefficient qui compare l'élimination de l'ammoniaque urinaire à l'élimination concomitante d'éléments azotés déterminés, établit nettement que chez ces parkinsoniens, *l'utilisation musculaire du glucose est loin d'être déficiente*. Il y a combustion exagérée, mais incomplète du glucose, puisque l'acide lactique passe dans l'urine. Le cycle du lactacidogène est vicié.

Une cause d'erreur plus grave reste à éliminer : les troubles hépatiques peuvent être rendus responsables du phénomène de l'hyperglycémie anormale (Hamman et Hirschmann, Chauffard et P. Brodin).

Mais l'absence de signes cliniques de pigments et d'acides biliaires, et de corps cétoniques d'une part, l'examen de la glycuronurie et du coefficient de Mail-

lard d'autre part — celui-ci étant déterminé dans des conditions très spéciales précisées par Savy et Velluz, lorsqu'il s'agit de la diagnose d'une déficience du foie — nous ont amené à rejeter toute cause d'origine hépatique dans le phénomène observé.

Cinnemata [1] a d'ailleurs constaté que l'énervation des surrénales paralysait l'arc réflexe nécessaire à l'obtention de l'hyperglycémie adrénalinique. Il en a fait une méthode pour guérir des chiens dépancréatés et fortement diabétiques qui, à la suite de l'opération, furent complètement guéris. De cette observation, il résulte que l'hyperglycémie adrénalinique doit être considérée comme résultant d'une excitation du système nerveux surrénalien, excitation que produit l'adrénaline.

En dernière analyse, comme Syllaba et Weber [14], nous pensons qu'une seule cause doit être retenue : le déséquilibre vagosympathique.

Ne convient-il pas de conclure que le laboratoire, d'accord avec la clinique, pour expliquer les troubles de la glycosécrétion si fréquents dans le syndrome parkinsonien incrimine fortement la dysrégulation de la vie neuro-végétative.

2° ÉPREUVE AVEC L'ADRÉNALINE + HYOSCINE.

Les produits à action pharmacodynamique les plus employés dans l'exploration du système autonome, peuvent, d'une façon quelque peu artificielle d'ailleurs, se diviser en deux catégories, suivant qu'ils ont une tendance prédominante à stimuler ou à paralyser le parasympathique.

Doyon et Gautier [3] ont montré qu'une injection d'adrénaline cause une diminution du glycogène du foie et que cet effet est grandement diminué si l'adrénaline est précédée d'une injection d'atropine. Cavazzani et Soldani ont établi que l'atropine paralyse les nerfs qui stimulent la production de glycogène.

Chahovitch a prouvé l'antagonisme du sulfate d'atropine et du chlorhydrate de pilocarpine.

Enfin, Hamman et Hirschmann ont également fait remarquer que l'atropine diminue l'effet de l'adrénaline sur la mobilisation du sucre.

C'est pourquoi, nous nous sommes demandé s'il n'était pas possible d'enrayer les hyperglycémies exagérées notées chez les parkinsoniens en injectant préalablement à ces malades une dose convenable d'hyoscine. L'action de l'hyoscine au point de vue végétatif est, en effet, semblable à celle de l'atropine sans être aussi intense.

Le mode opératoire utilisé était le suivant : nous prélevions chez le malade à jeun 5 centimètres cubes de sang pour déterminer la glycémie de départ et aussitôt après nous injectons une dose d'hyoscine variable (1/2 ou 1 milligramme) et quinze minutes après 1 milligramme d'adrénaline. Après un quart d'heure et ensuite de demi-heure et demi-heure, nous prélevions à nouveau 5 centimètres cubes de sang. Les dosages de glucose étaient pratiqués aussitôt. Voici les chiffres obtenus ;

Glycémie ‰	Cas II			Cas VII		Cas I		Cas IV		
	1 mgr. adrénaline	0 mgr. 5 hyoscine + 1 mgr. adrén.	1 mgr. hyoscine + 1 mgr. adrén.	1 mgr. adrénaline	1 mgr. hyoscine + 1 mgr. adrén.	1 mgr. adrénaline	1 mgr. hyoscine + 1 mgr. adrén.	1 mgr. adrénaline	0 mgr. 5 hyoscine + 1 mgr. adrén.	1 mgr. hyoscine + 1 mgr. adrén.
Avant l'injection.	1,00	1,10	1,00	1,40	1,15	0,90	0,90	1,20	1,20	1,05
Après 30 minutes.	1,20	1,50	1,50	1,65	1,80	1,60	1,15	1,60	1,25	1,50
Après 1 heure....	1,80	1,75	1,65	2,50	1,80	1,80	1,25	2,10	2,01	1,05
Après 1 h. 30.....	1,57	1,30	1,40	1,60	1,90	1,40	1,15	2,35	2,40	1,05
Après 2 heures...	1,20			1,45	1,70	1,20		1,80		

La dose d'hyoscine injectée, l'expérience nous l'a montré, semble avoir une importance très grande. Pour plusieurs de nos malades chez qui le traitement institué comportait une injection journalière d'un demi-milligramme d'hyoscine seulement, nous avons commencé par pratiquer l'épreuve sans augmenter la dose donnée jusqu'alors dans un but thérapeutique.

Mais rapidement, nous avons vu qu'il importait, si l'on voulait tamponner l'action hyperglycémiant de l'adrénaline, d'injecter une dose d'hyoscine égale à celle de l'adrénaline.

Dans le cas nous voyons, en effet, qu'un demi-milligramme d'hyoscine se montre sensiblement inactif sur l'hyperglycémie due à l'adrénaline ; au contraire, une dose d'un milligramme abaisse sensiblement le taux hyperglycémique.

Sur quatre cas étudiés trois fois, tout semble se passer comme si l'hyoscine avait tamponné l'action de l'adrénaline. Dans un cas l'effet de l'hyoscine est resté pratiquement nul. Cliniquement cette neutralisation ne fait pas de doute. Les malades préalablement injectés à

l'hyoscine ne voient pas apparaître chez eux le cortège de symptômes (tremblements, malaises) déclanchés par l'adrénaline chez les malades non hyoscinés. Une dose d'un milligramme d'adrénaline est parfaitement tolérée et n'engendre aucun malaise.

L'hyperglycémie adrénalinique exagérée des parkinsoniens nous paraît mettre en évidence un déséquilibre neuro-végétatif, qui chez ces malades joue un rôle pathogénique qui n'est pas négligeable.

Des faits que nous venons d'exposer, il résulte que la perturbation du système neuro-végétatif que de Massary avait mise en cause dans l'état parkinsonien, et à l'étude de laquelle il avait consacré un fort intéressant travail, est une réalité.

L'exagération de la réaction hyperglycémique post-adrénalinique que nos recherches ont contribué à mettre en évidence dans l'état parkinsonien en est une nouvelle preuve. Mais, force est de poser cette question : la perturbation du système nerveux végétatif peut-elle suffire à rendre compte de l'état parkinsonien ? On a paru l'admettre. La rigidité dite hypertonie extrapyramidale n'était, pensait-on, que la conséquence d'une telle perturbation et en l'espèce d'une vagotonie. Mais, qu'on le remarque d'abord, ce n'est pas une vagotonie, mais une sympathicotonie comme le montre la réaction à l'adrénaline. Et d'ailleurs, de Massary invoque de préférence à l'hypothèse de vagotonie ou de sympathicotonie, celle plus compréhensible, mais aussi bien plus vague, de *neurotonie*.

Il ne faut pas se dissimuler que tous ces concepts ont été fortement remis en cause ces dernières années, nous

n'en retenons comme preuve que le remarquable rapport de Gotthard Södërbergh, à la Réunion Internationale de la Société de Neurologie (Paris 1926).

Mais quand bien même on admettrait sans réserve les schémas qui ont cours concernant l'équilibre neuro-végétatif, on n'arrive pas à comprendre comment une vagotonie ou une sympathicotonie pourrait réaliser un trouble du tonus variable avec l'attitude. Ce qui donne à ce trouble son caractère propre, c'est son incessante variation avec l'attitude qui l'oppose à une modification du tonus fixe et dont seule pourrait rendre compte une perturbation du système neuro-végétatif.

Sans méconnaître la part qui revient aux dites perturbations dans les modifications biochimiques qui caractérisent l'état parkinsonien, on est amené à se demander si une autre part de ces modifications, et peut-être même la plus importante, n'est pas une conséquence du dérèglement du mécanisme nerveux qui régit l'adaptation aux divers modes statiques.

CHAPITRE II

PARKINSONISME ET ÉTAT DYSTASIQUE

A. — ASPECT PHYSIO-CLINIQUE DU PROBLÈME.

Une analyse clinique, ou plus exactement physio-clinique minutieuse poursuivie patiemment et jusque dans les moindres détails, a montré à notre Maître, M. le Professeur Froment [5], que tremblement, rigidité et roue dentée, variaient avec l'attitude du parkinsonien. Les répercussions de l'attitude étaient si nettes que les plus légères variantes de celle-ci entraînaient aussitôt une modification de la rigidité.

En l'assimilant à la rigidité de déséquilibre, que fait apparaître chez le non parkinsonien et chez le normal toute statique litigieuse, notre Maître J. Froment a du même coup donné une explication toute nouvelle de la rigidité parkinsonienne. Il ne s'est pas borné là. Il a cherché à donner du mécanisme qui préside au maintien des attitudes debout [5] une représentation aussi nette et aussi exacte que possible.

Nous ne pouvons relater ici dans tous leurs détails, dont aucun n'est négligeable, ses longues recherches. Nous nous bornerons à les résumer en quelques mots que nous empruntons à l'étude toute récente que M. Froment consacrait avec P. Dubouloz [5] à l'étude du tonus de pos-

ture, des réflexes statiques et du mécanisme qui automatiquement chez l'homme stabilisant l'attitude, règle l'adaptation aux divers modes statiques.

« Le tonus de posture — contraction posturale réflexe — ne peut assumer le maintien des attitudes droites qu'en s'adaptant aux nécessités toujours variables de l'équilibre. Il y a autant de systèmes toniques que de variantes d'attitudes. Des réflexes statiques innombrables à chaque instant modifient le réglage tonique de tout ou partie de la musculature squelettique.

Les réflexes statiques répondent en réalité : a) *au type à maxima* qui comporte des réactions musculaires diffuses, onéreuses et requiert impérieusement la collaboration des membres ; b) *au type à minima* qui, économique, laisse à ceux-ci le plus de liberté possible ; c'est par inhibition de toute réaction superflue que, du premier type, l'enfant peu à peu accède au deuxième. L'homme fait, y retombe dès que sa statique frise le péril, dès que se pose à lui quelque problème nouveau d'équilibre, dès que, l'étreignant, une violente émotion inhibe l'habituelle inhibition ».

Le tonus postural étant ainsi défini, en quoi consiste donc l'hypertonie du parkinsonien ? Pour répondre à cette question, nous ne pouvons mieux faire que rappeler ce qu'en dit M. le Professeur Froment dans la leçon qu'il consacrait à « l'homme debout » [5].

Tout se passe, disait-il, comme si dans l'état parkinsonien *il y avait régression de la fonction statique et dissolution progressive tout au moins partielle des réflexes qui l'assurent*. Le malade devient de plus en plus incapable de réaliser la statique souple à minima. Aussi

doit-il, même pour des attitudes qui ne le comportaient pas, recourir à la statique renforcée. De là l'extrême fatigue, les courbatures qui l'obligent à changer sans cesse d'attitude. Ne pouvant le déposer, il déplace sans cesse son carcan.

Au lit même, il prend des crampes dans les jambes, car ce sont elles surtout qui se rigidifient dans le décubitus horizontal. C'est, en effet, une erreur de croire, nous l'avons déjà dit, que le système musculaire statique soit au repos complet dans la situation horizontale chez l'homme éveillé.

Le système neuro-musculaire ne renonce que dans le sommeil à son parti-pris d'incessante vigilance. Si donc il est de quelque manière insuffisant, il ne peut manquer de faire appel à ses renforts habituels, fût-ce dans les positions dites de repos. Il y a seulement adaptation du contingent statique aux plus légères variations du mode statique. C'est ce qui se passe chez le parkinsonien que le sommeil profond peut seul mettre au repos. Il en résulte un véritable état de surmenage avec circulation dans l'organisme de déchets de fatigue ».

Ces données générales étant admises, voyons dans quelle mesure elles ont été étayées par les recherches que nous avons entreprises. Pour plus de clarté, nous considérerons le normal pris comme témoin, puis le parkinsonien, car nous avons tenu à soumettre l'un et l'autre, aux mêmes épreuves statiques.

Les recherches que nous avons entreprises portent sur le métabolisme de base ; elles font suite aux travaux que M. Froment avait poursuivis avec L. Velluz et M^{lle} Rouché, sur le coefficient de Maillard-Lanzenberg, qui fut

étudié par eux chez le normal, au cours d'épreuves statiques, travaux que nous allons d'ailleurs, rapprocher des nôtres.

B. — LE SUJET NORMAL.

1^o DU MÉTABOLISME BASAL ET DE SES VARIATIONS CHEZ LE NORMAL DANS LES DIVERS MODES STATIQUES.

On ne peut, nous semble-t-il, comprendre le parkinsonien que si on l'assimile plus ou moins au normal, qu'une attitude inconfortable ou de maintien difficile, condamne à un effort statique supplémentaire.

Voyons quelles modifications les épreuves statiques entraînent chez les sujets sains.

Rappelons d'abord les données considérées comme classiques.

Bénédict et Murschauser[2] observent chez le sujet debout en position dite de repos, une élévation des dépenses caloriques de 10 à 12 % par rapport à la position couchée. La position du « garde-à-vous » élèverait par contre les dépenses de 19 à 26 %, tandis que la station assise ne l'augmenterait que de 5 à 7,5 %.

Des chiffres identiques ont été enregistrés par Johanson, Emmes et Riche. D'ailleurs, Liljestrand et Stenström ont observé des différences d'autant plus faibles, que les sujets arrivaient à éviter même les plus petits mouvements et un entraînement suffisant arriverait à faire disparaître toute augmentation.

Nous avons repris ces expériences et nous avons étudié l'influence des diverses épreuves statiques sur le métabolisme basal de sujets normaux (étudiants en médecine du service).

Strictement à jeun depuis la veille, nous leur imposons d'abord une station de trois quarts d'heure dans un fauteuil de repos. Après prélèvement d'un échantillon d'air expiré aux fins d'analyse, nous les soumettions à une épreuve statique inconfortable (station sur chaise) d'une durée de trois quarts d'heure. Nous déterminions alors à nouveau leur métabolisme. Le lendemain et les jours suivants, nous recommençons les expériences en variant la seconde épreuve, c'est-à-dire que nous avons comparé successivement le métabolisme basal debout, sur chaise, en décubitus, sur planche tête étayée ou non au métabolisme basal préalablement déterminé sur fauteuil colonial.

Si de telles précautions ont été prises, c'est quelles nous ont permis d'éviter l'effet cumulatif des dépenses musculaires résultant de plusieurs épreuves pénibles accomplies successivement le même jour, effet qui n'aurait pas été sans fausser nos résultats.

Voici les chiffres par nous obtenus :

CAS I.

Agn..., 23 ans (chiffre donné par les tables pour un sujet de même âge, de même sexe : 40) :

Après trois quarts d'heure de station sur le fauteuil colonial.....	40,7	
Après trois quarts d'heure de station sur la chaise.....	44	(+ 9,2 %)
Après trois quarts d'heure de station debout	50	(+24,5 %)
De décubitus dorsal sur planche horizontale, tête basse, c'est-à-dire non relevée	50	(+24,5 %)
De décubitus dorsal sur planche horizontale, tête haute, c'est-à-dire reposant sur un étai de 20 cm. de hauteur....	44	(+ 9,2 %)

Cas II.

Ross..., 23 ans (chiffre donné par les tables pour un sujet de même âge et de même sexe : 40) :

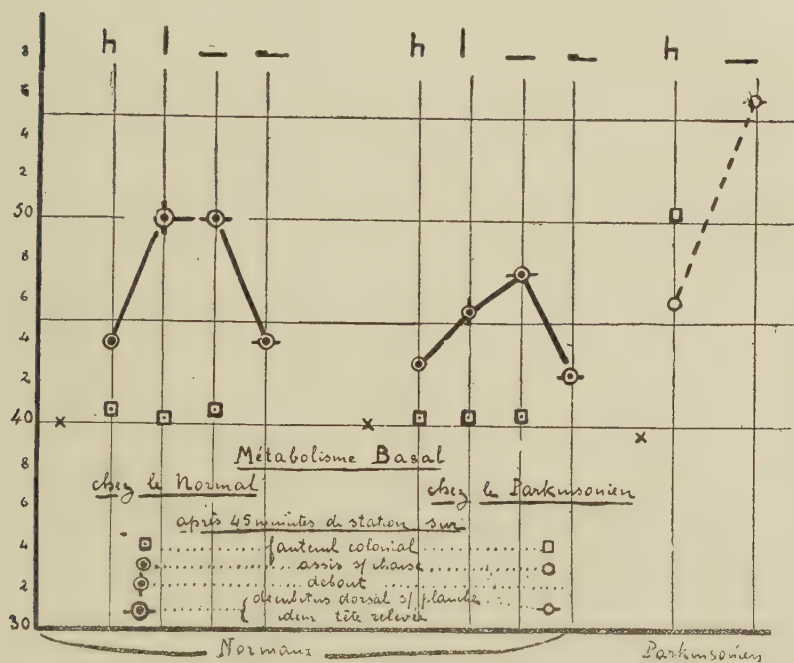
Après trois quarts d'heure de station sur le fauteuil colonial.....	40	
Après trois quarts d'heure de station sur la chaise.....	43	(+ 7,5 %)
Après trois quarts d'heure de station debout	45	(+ 12,5 %)
De décubitus dorsal sur planche horizontale, tête basse, c'est-à-dire non relevée	47	(+ 17,5 %)
De décubitus dorsal sur planche horizontale, tête haute, c'est-à-dire reposant sur un étau de 25 cm. de hauteur....	42,5	(+ 6,25 %)

Notons immédiatement que les chiffres relevés après station couchée dans le fauteuil colonial déterminés plusieurs fois, étaient toujours sensiblement les mêmes (± 1 %) et se superposent aux chiffres théoriques donnés par les tables pour des sujets de même âge et de même sexe. *Notre fauteuil colonial* peut donc bien être tenu *pour fauteuil métabolique* en ce qui concerne tout au moins l'homme qui le trouve plus confortable que la femme. Quand le sujet était une femme, nous avons pris la précaution de rendre le fauteuil aussi confortable que possible par l'adjonction de coussins judicieusement placés.

Pour nos sujets assis sur chaise, l'augmentation de 9,2 % et celle de + 7,5 % concordent avec celles données par les auteurs.

Quant aux chiffres correspondant à la station debout, ils sont par contre un peu plus forts, mais nos sujets n'étaient nullement entraînés à l'épreuve statique qui

leur était imposée pour la première fois dans les conditions requises. Ils mettent en outre en évidence l'importance des variations individuelles qui dépendent surtout de l'entraînement et de l'habitude.



GRAPHIQUE I.

Restent les chiffres relevés en décubitus dorsal sur planche, la tête reposant directement sur celle-ci. Ils méritent de retenir un instant l'attention. Dans le cas I, l'élévation du métabolisme est aussi forte que dans la station debout 50 (+24,5 %). Dans le cas II, elle y est même un peu plus grande (47 (+17,5 %) alors que l'on note 45 (+12 %) après trois quarts d'heure de station debout (graphique I).

Faut-il s'étonner d'un tel résultat ? Certes non, il ne fait qu'objectiver la très notable fatigue qu'entraîne cette épreuve statique. Les deux sujets interrogés à cet égard, séparément, en ont témoigné. Ils ont encore tous deux signalés leur impression de déséquilibre. Fatigue et sensation de déséquilibre ont pour ainsi dire disparu quand, dans le décubitus dorsal, la tête était relevée par un étai de 20 centimètres, bien qu'il fût aussi dur que la planche elle-même. Il n'y avait alors guère plus de fatigue que pour la station assise : les chiffres de métabolisme étaient sensiblement les mêmes.

Ceci met en évidence un fait que nous croyons important, tant pour la compréhension de la physiologie de la statique que pour celle du parkinsonien. *Tout se passe comme si l'élévation du métabolisme basal était au prorata de l'inconfort.* Ce n'est pas seulement dans les cas où la lutte anti-gravidique s'impose, que la musculature se mobilise. Il y a supplément de travail, dès que l'attitude est inconfortable et pour autant qu'elle l'est.

Il ne suffit pas à l'organisme d'être à l'abri de la chute, de jouir d'un équilibre qui, pour un objet inanimé, serait un équilibre parfait. Il a d'autres desiderata. Et la musculature qui est en quelque sorte chargée de la défense des intérêts statiques ne consent à une résolution que lorsque l'ensemble des conditions requises lui a été assuré. Enfin, soulignons que *la tête semble avoir un rôle prédominant dans la statique* et que pour réaliser une position confortable, il faut assurer à la tête une attitude favorable en la surélevant légèrement par un oreiller ou des coussins.

A l'état de veille la musculature n'est jamais au vrai

repos. Il nous paraît capital de souligner avec Blanchetière que le travail musculaire n'est pas nul même chez un sujet maintenu au repos et peut être *affecté par les causes en apparence les plus banales*. Zunz, parlant d'ailleurs du métabolisme de base pendant le sommeil, écrit « on ne peut pas comparer entièrement ces données à celles obtenues au repos, à l'état de veille, car la résolution musculaire n'est jamais aussi complète dans ce dernier état que dans le premier ».

N'était-ce pas à une conclusion analogue qu'était arrivé notre Maître le Professeur Froment en se plaçant sur un terrain quelque peu différent ? Ne disait-il pas dans la leçon qu'il consacrait à la station debout : « Chez tout homme en décubitus qui ne dort pas, les muscles restent en fonction au ralenti. L'état de veille implique l'enclenchement du mécanisme neuro-musculaire auquel incombe le maintien de la statique. Seul le sommeil profond en produit le désenclenchement et automatiquement il le fait ».

Cette musculature qui, à l'état de veille, n'est jamais au repos, complet travaille d'autant plus que l'organisme est moins ou plus mal étayé ou, si l'on préfère, d'autant plus qu'il est plus mal adapté au mode de station imposé.

Enfin, il nous paraît utile de signaler un petit incident opératoire qui n'est pas dénué d'intérêt.

Au cours de nos déterminations de métabolisme de base chez les normaux, nous avons obtenu à notre grand étonnement un chiffre anormalement élevé après station dans le fauteuil colonial. Le sujet interrogé ne tarda pas à confesser avoir pris une collation légère une heure

avant l'examen. Une nouvelle épreuve faite le lendemain dans des conditions rigoureuses, nous donnait un chiffre correct ; on voit par là combien est sensible la méthode employée et combien les résultats obtenus sont dignes de confiance.

2° DU COEFFICIENT DE MAILLARD ET DE SES VARIATIONS
CHEZ LE NORMAL SOUMIS AUX ÉPREUVES STATIQUES.

Les variations horaires du coefficient de Maillard-Lanzenberg, mieux que tout autre, sont susceptibles de nous renseigner sur l'élimination ammoniacale urinaire en rapport avec la formation de composés acides qu'elle est vraisemblablement destinée à neutraliser. En dehors de toute fatigue anormale, ce coefficient donne chez le normal des chiffres inférieurs à 8. La fatigue musculaire s'accompagne d'ammoniurie, celle-ci paraissant provoquée par l'acidose : aussi détermine-t-elle l'élévation du coefficient de Maillard.

Après un match de rugby, notre ami Germenot a vu ce coefficient s'élever chez un sujet normal de 5,85 à 9,21.

La station debout, — J. Froment, L. Velluz et M^{lle} Rouché [5], l'ont montré — dans l'attitude dite équilibrée, même si l'épreuve est de courte durée (30 à 45 minutes) suffit chez le normal à élever le coefficient de Maillard. Les écarts de chiffres notés — correspondant au passage du décubitus en fauteuil colonial à la station debout — mis en regard de ceux constatés chez le normal également après épreuves sportives, montrent qu'il y a dans l'un comme dans les autres cas travail musculaire. Pour jauger le travail musculaire dans l'état par-

kinsonien, on était donc bien fondé à étudier le métabolisme de base et le coefficient de Maillard qui peuvent être considérés comme des tests de fatigue.

C. — LE PARKINSONNIEN.

1° MÉTABOLISME DE BASE CHEZ LES PARKINSONNIENS.

ÉTUDE CRITIQUE.

Le métabolisme basal, nous l'avons établi, est très souvent chez le parkinsonien, non traité par l'hyoscine beaucoup plus élevé qu'il ne devrait l'être.

De nombreux auteurs font dériver les troubles du métabolisme chez ces malades du déséquilibre neuro-végétatif coexistant.

Pour nous l'exagération du métabolisme de base n'est pas exclusivement là. Nous l'envisagerons, en effet, *surtout comme le témoin de l'activité musculaire constante du parkinsonien qui, dans les attitudes les plus confortables, ne parvient pas à une résolution musculaire suffisante pour lui permettre de se reposer.*

Cette conception toute nouvelle avait été formulée dans la communication que nous avons faite avec M. le Professeur Froment à la Société de Neurologie de Paris, le 7 février 1929, communication intitulée : « La musculature du parkinsonien travaille au maintien de la statique même en décubitus dorsal. Le métabolisme est vicié ».

C'est à dessein que nous substituons ici le terme de métabolisme musculaire à celui de métabolisme basal. Après avoir souligné l'élévation marquée du métabolisme basal (+ 29,8 %) chez un parkinsonien, et ses taux varia-

bles en diverses attitudes (fauteuil colonial, chaise, décubitus sur planche) nous ajoutions, en effet : « *Nous ne tenons aucun compte de ces chiffres de métabolisme basal.* En effet, le calcul de celui-ci implique une résolution musculaire aussi complète que possible qui, les tests chimiques le montrent, n'a pu être obtenue dans aucun mode statique. Il y a de ce chef, pour tout essai de détermination de métabolisme basal chez les parkinsoniens, une énorme cause d'erreur qui l'interdit en quelque sorte. Mais par contre, les *chiffres sus-mentionnés peuvent être retenus comme témoins de l'activité musculaire* et c'est à cet égard seulement qu'ils doivent, croyons-nous, fixer l'attention ».

Ce n'était pas la constatation fortuite, mais bien l'aboutissant d'une longue série de recherches ayant amené notre Maître M. le Professeur Froment à une conception toute personnelle de l'état parkinsonien, conception qu'il a eu l'occasion de développer souvent tant à la Société de Neurologie de Paris que dans le *Journal de Médecine de Lyon*.

Les choréiques nous ont paru, du point de vue métabolisme, intéressants à rapprocher des parkinsoniens.

Nous avons étudié plusieurs malades présentant des mouvements choréiques d'intensité et de fréquence variables. Chez tous le métabolisme basal était augmenté (+11 %, +18 %, +20 %). L'impossibilité où l'on se trouve de réaliser chez ces malades les conditions de repos requises pour la détermination de la dépense de fond minima, rend cette mesure impossible. Comme chez les parkinsoniens, pour expliquer l'élévation du métabolisme basal, on doit faire état de la dépense mus-

culaire résultant des mouvements involontaires et rapides qui caractérisent la chorée.

Il est possible d'ailleurs que chez les gens présentant une agitation pathologique, la musculature travaille d'une façon plus économique que chez des sujets sains, ce qui expliquerait que souvent l'élévation du métabolisme basal est hors de proportion avec l'importance des mouvements observés.

De plus, comme nous l'avons montré dans un précédent chapitre, il y a souvent chez le parkinsonien inversion des réactions, c'est-à-dire métabolisme plus élevé après station sur fauteuil colonial qu'après station sur chaise. Il y a donc trouble du mécanisme qui règle l'adaptation aux divers modes statiques et à proprement parler *dystasie*.

Quant à l'augmentation parfois considérable du métabolisme de base chez le parkinsonien, à la suite de l'injection d'adrénaline, comment doit-on l'expliquer ? Cette action calorigène nous semble être imputable à deux ordres de causes.

Chez les sujets normaux, étudiant l'action de l'adrénaline sur le métabolisme basal, nous avons constaté une élévation de celui-ci pouvant aller jusqu'à 22 %, une exagération de la ventilation et enfin une augmentation minime ou nulle du quotient respiratoire.

Chez les parkinsoniens, il y a parfois élévation très exagérée du métabolisme basal (68,2 %), une ventilation accrue et le quotient respiratoire s'élève et parfois atteint 1. D'après nous, l'intensification du tremblement, et par suite de la dépense musculaire, qui accompagne l'injection d'adrénaline, doit jouer un rôle de premier

ordre dans l'augmentation du métabolisme de base. L'hyperglycémie concomitante peut également être mise en cause. On a, en effet, signalé (Sollmann et Hirsch) une élévation de la température centrale, due sans doute à la combustion du glucose, qui contraste d'ailleurs avec une température périphérique non changée grâce à la vaso-constriction superficielle.

2° COEFFICIENT DE MAILLARD CHEZ LE PARKINSONIEN.

M. le Professeur Froment et Velluz, rappelons-le brièvement, réunissant 40 observations concernant des adultes jeunes atteints de syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques, tant frustes que nettement caractérisés, ont établi que l'élévation horaire du coefficient de Maillard, sans être constante, s'observe dans la majorité des cas (78 %).

Que l'on s'adresse au métabolisme de base ou au coefficient de Maillard, on arrive à la même conclusion : la musculature travaille de manière excessive. Elle travaille de manière variable, suivant l'attitude, mais toujours plus qu'à l'état normal. Ce gaspillage de force semble impliquer un véritable dérèglement du mécanisme qui préside à l'adaptation aux divers modes statiques.

N'avons-nous même pas le droit de dire, en songeant à l'inversion signalée plus haut, que cette dysrégulation a été mise en évidence par nos propres recherches.

Quoi qu'il en soit, nous étions bien fondés, nous semble-t-il à dire, à la fin du précédent chapitre, que *la plus grande part des perturbations biochimiques des parkinsoniens ne sont sans doute qu'une conséquence de l'état dystasique qui caractérise cet état.*

De la coexistence ou de l'interdépendance de la dystasie et du dérèglement neuro-végétatif qui caractérisent l'état parkinsonien.

Nous avons été conduits par l'étude biochimique du syndrome parkinsonien à admettre la réalité de nos deux hypothèses de travail. Il reste à savoir si les deux troubles considérés coexistent simplement ou s'ils dépendent l'un de l'autre et quel serait alors le trouble primitif. Nous ne croyons pas *qu'il soit possible d'admettre qu'une perturbation neuro-végétative, quel que soit son sens, réalise un trouble du tonus qui varie avec toutes les nuances de l'attitude* et s'adapte même — M. Frément et M. Dubouloz l'ont montré — à tout changement d'orientation spéciale de l'attention. Nous ne pouvons guère hésiter qu'entre deux hypothèses : ou il y a simple coexistence de la dystasie et de la perturbation neuro-végétative, ou l'état de surmenage qu'engendre l'état dystasique est la cause du dérèglement neuro-végétatif.

Le déséquilibre du système autonome peut être consécutivement au dérèglement toni-statique, troublé de deux manières différentes. Il peut y avoir simple perturbation fonctionnelle par viciation du milieu, consécutive au surmenage musculaire intense et permanent. Il peut y avoir encore, à la suite de ce surmenage, lésions de l'appareil endocrinien et plus généralement lésions viscérales secondes susceptibles de tenir sous leur dépendance le dérèglement végétatif. Cette hypothèse des lésions secondes dans les hypertonies extra-pyramidales vient d'être soulevée dans une communication, à la X^{me} Réunion Internationale de la Société de Neurologie de Paris,

par MM. J. Froment, J. Dechaume et P. Ravault. Nous l'avons, nous-mêmes, indiquée dans l'explication des modifications du métabolisme basal qui caractérisent l'état parkinsonien.

Si nous ne nous croyons pas autorisés à admettre définitivement le caractère secondaire du trouble neuro-végétatif, du moins fallait-il soulever cette question, ne fût-ce qu'à titre d'hypothèse de travail susceptible de susciter des travaux ultérieurs. Nous renonçons pour l'instant à choisir entre ces différentes hypothèses, nous rappelant l'aphorisme de La Rochefoucauld : « *Le plus grand défaut de la pénétration n'est pas de n'aller point jusqu'au but, c'est de le passer* ».

TROISIÈME PARTIE

L'HYOSCINE

Des modifications qu'elle imprime à la biochimie du parkinsonien.

Utilisée pour la première fois en 1887, par Erb d'Heilberg dans l'état parkinsonien, l'hyoscine demeure encore aujourd'hui le remède de choix de cette affection. Cliniquement, son efficacité est indéniable et vraiment prodigieuse. (Babinski [1], Rebattu, Mollon, Dechaume, Sédaillan [8]).

Sous l'action de l'hyoscine, le parkinsonien voit disparaître pour quelques heures son tremblement et sa rigidité. Il retrouve la rapidité et la souplesse de ses gestes, sa marche devient plus assurée, presque normale. L'invisible poids qui pèse sur sa pensée et ses gestes a momentanément disparu. C'est un galérien qu'un coup de baguette magique a soudain délivré de ses chaînes et de ses carcans. Mais le miracle n'a qu'un temps, à peine quelques heures se sont-elles écoulées, et voici que le tremblement, puis bientôt la rigidité réapparaissent. Peu à peu chaînes et carcans retombent et pèsent lourdement à nouveau sur les membres et les épaules du malheu-

reux paria. Voilà ce que constate la clinique. Que nous apprend la chimie sur cette résurrection éphémère ?

Nous envisagerons successivement l'influence de l'hyoscine tant sur le métabolisme de base que sur les réactions hyperglycémiques et métaboliques post-adréraliniques du parkinsonien.

I. — DU MÉTABOLISME BASAL ET DE SES VARIATIONS AU COURS DES ÉPREUVES STATIQUES CHEZ LE PARKINSONIEN SOUMIS A L'HYOSCINE.

Le traitement par l'hyoscine, à doses suffisantes, atténuée, nous venons de le voir, tremblements et rigidité parkinsoniens. Mais nul ne sait au juste comment l'hyoscine transforme l'état parkinsonien, qu'elle est exactement son action pharmacodynamique. Action sédatrice disent les uns, génératrice d'hétéro-chronisme de compensation disent les autres ; dopping surtout pense M. le Professeur Froment.

De la disparition passagère des signes cliniques sous l'action de l'hyoscine résulte-t-il une amélioration du métabolisme de base ? Tel est le problème que nous avons envisagé.

Pour le résoudre, les malades déjà étudiés (voir page 93) en dehors de tout traitement ont été examinés à nouveau après avoir reçu une injection de 0,75 à 1 milligramme de chlorhydrate d'hyoscine.

Rappelons que dans l'action de l'hyoscine, il faut distinguer deux temps : sitôt après l'injection, le malade est confus, obnubilé, vertigineux, somnolent, c'est l'état que notre Maître M. Froment dénomme « la phase perturbatrice » par opposition à la deuxième dite « phase libératrice ».

Il est capital de ne pas déterminer, l'expérience nous l'a montré, le métabolisme de base pendant la phase perturbée.

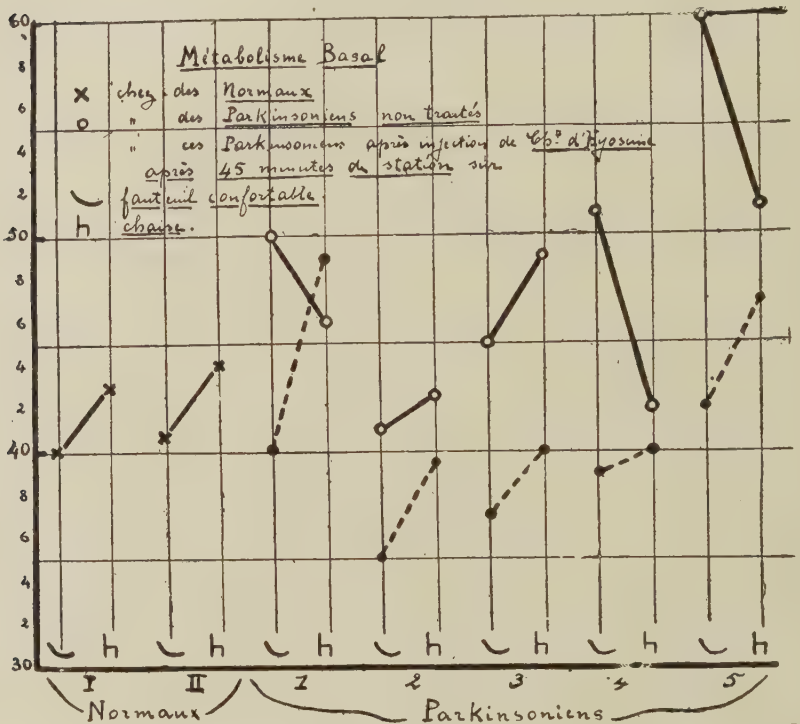
Il importe d'attendre que le malade ait « cuvé son médicament ». Toutes nos déterminations ont été faites à la période optima, qui est celle du plus grand bien-être, c'est-à-dire au moins trois heures après l'injection. On élimine ainsi les variations du métabolisme qui, résultant des modifications du rythme respiratoire, pourraient être liées à l'état de somnolence. La plupart de nos malades d'ailleurs, ne se prêtent pas à une détermination précise au cours de la phase perturbée. Ils y sont inaptes et doivent être disqualifiés. Nous avons pu constater, en effet, qu'un malade examiné une heure après l'injection et dont l'état de choc était très manifeste, présentait un métabolisme de 56, alors que le chiffre relevé chez lui avant le traitement n'atteignait que le taux de 50. Le même sujet étudié trois heures après l'injection, voyait son métabolisme abaissé à 40.

Les résultats obtenus en suivant les détails opératoires que nous venons de préciser sont consignés dans le tableau I.

Ils montrent d'une façon très évidente que l'hyoscine tend à rapprocher de la normale le métabolisme du parkinsonien. Cette action normalisante est très notable dans certains cas: dans le cas IV on passe de 50 à 40, dans le cas VI de 59 à 41,5, dans le cas XIX de 50 à 38. Dans certains cas même, l'hyoscine abaisse le métabolisme de base jusqu'à un taux légèrement inférieur au chiffre théorique donné par les tables pour un sujet de

même âge et de même sexe. Mais ces abaissements sont toujours faibles et inférieurs à 10 %.

Notons qu'ici encore nos résultats s'opposent formellement à ceux de Lauzier : cet auteur étudiant l'action de



GRAPHIQUE II.

l'hyosine sur le métabolisme des parkinsoniens, voit ce métabolisme inférieur à la normale chez les sujets non traités, augmenter sous l'influence du traitement hyoscinique. C'est ainsi qu'un malade ayant avant traitement une diminution de —30 %, n'avait plus que —23 % d'abaissement après vingt piqûres d'un demi-milligram-

me d'hyoscine. Nous dirons plus loin ce que nous pensons d'une telle divergence de vues.

Diverses épreuves et en particulier la station sur chaise ont été imposées par nous aux parkinsoniens soumis à l'hyoscine et la détermination du métabolisme de base nous a montré que la normalisation du parkinsonien par l'hyoscine était valable non seulement pour la station en fauteuil colonial, mais encore pour les divers modes statiques. Pour s'en convaincre, il suffit de se reporter aux graphiques II et IV, ainsi qu'au tableau I.

Après station sur chaise, le métabolisme du parkinsonien soumis à l'hyoscine est par exemple toujours supérieur (ou au moins égal) au métabolisme qui caractérise le décubitus en fauteuil colonial. Ceci est vrai même pour les malades qui présentaient l'inversion sus-mentionnée.

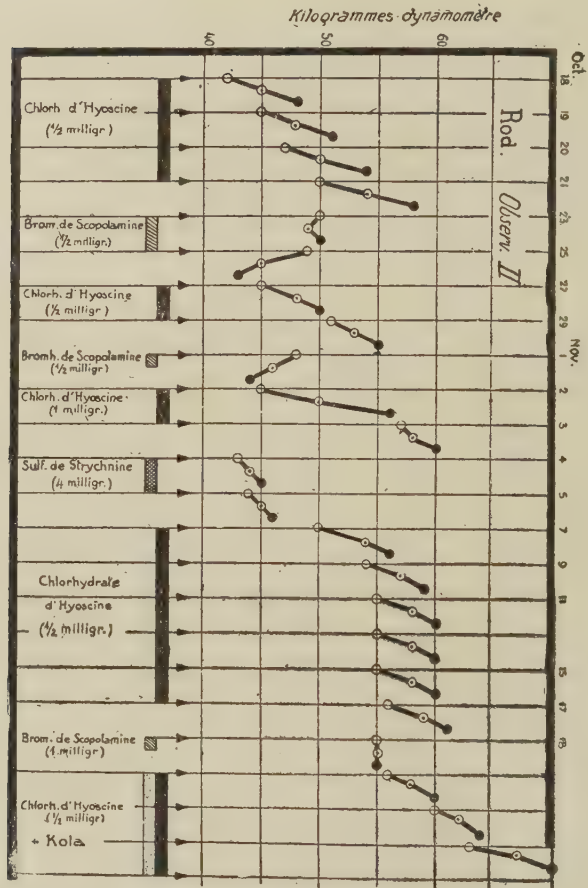
Que l'on s'en réfère à la simple impression, que l'on s'adresse aux tests chimiques de même qu'aux tests cliniques, on s'aperçoit que de toute évidence *l'hyoscine tend à normaliser le parkinsonien.*

Nota. — L'ingestion de poudre de datura à doses fractionnées (3 cachets de 0 gr. 10 avant l'épreuve) ne semble pas modifier sensiblement le métabolisme de base. Voici les chiffres obtenus : *sans traitement*: 54,5; avec 0 gr. 30 de datura : 53.

II. — ACTIONS D'INTENSITÉ VARIABLE DE SOLUTÉS INJECTABLES D'HYOSCINE SCOPOLAMINE D'ORIGINES DIFFÉRENTES.

D'une préparation galénique à l'autre, l'efficacité de l'hyoscine scopolamine varie notablement. C'est ce que

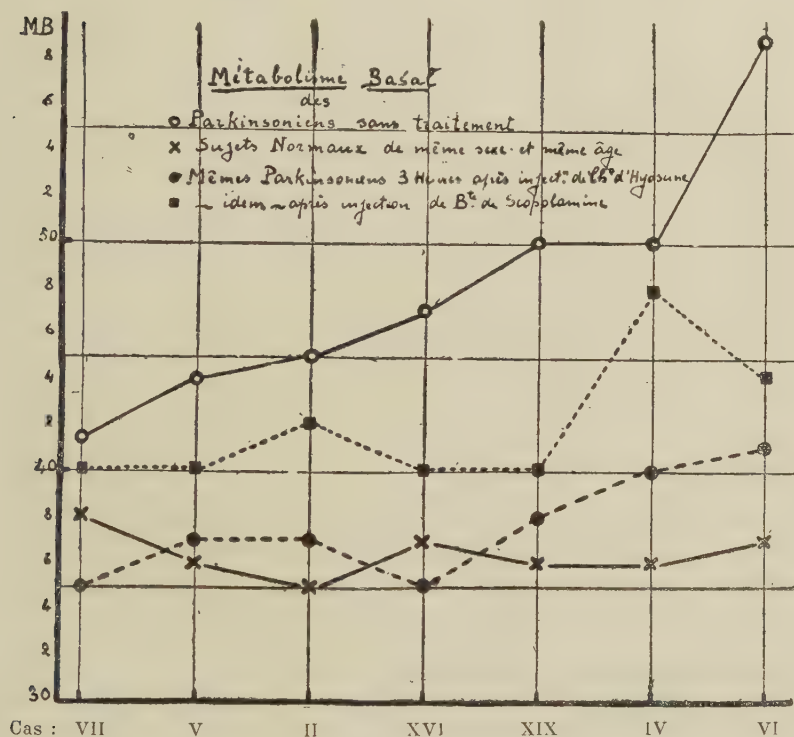
nous apprend le clinique et c'est ce que n'ignorent pas les patients. Il y a longtemps déjà qu'un des malades



de M. le Professeur Froment auquel il avait fait successivement et aux mêmes doses une injection de chlorhydrate d'hyoscine, puis une autre de chlorhydrate de sco-

polamine de même origine commerciale, s'était porté garant de la non-identité des deux produits.

M. Froment eut l'idée d'objectiver cette différence d'ac-



GRAPHIQUE IV.

Actions comparées sur le métabolisme basal de l'hyoscine et de la scopolamine.

Nota. — Sur une même abscisse nous avons porté les différentes valeurs du métabolisme chez un même malade. Conventionnellement, pour faciliter la lecture, nous avons réuni des points appartenant à des malades différents.

tivité en appréciant l'augmentation de la force musculaire consécutive à l'injection d'hyoscine ou de scopolamine. Il a établi [5] que cette augmentation ne peut être cons-

tatée rigoureusement qu'une fois passée la phase confuse. Elle subsiste un certain nombre d'heures, puis rétrocede. Si les injections sont faites régulièrement tous les deux jours ou mieux tous les jours, on voit la force musculaire s'élever pour se fixer à un plateau fort éloigné du point initial correspondant à la force dudit parkinsonien avant tout traitement par l'hyoscine. L'hyoscine semble agir comme « dopping », c'est-à-dire comme médication entraînant une meilleure utilisation de l'action musculaire. On peut d'ailleurs renforcer sensiblement l'action de l'hyoscine en y adjoignant des médications telles que caféine et kola.

Or, cette action stimulante obtenue avec des échantillons commerciaux intitulés *hyoscine*, s'est montrée très supérieure à celle consécutive à l'injection de solutés étiquetés *scopolamine*.

Le graphique que nous reproduisons objective les constatations faites et ne laisse guère de doute en ce qui concerne l'activité différente des deux produits. (Voir graphique III).

Il était essentiel d'interroger au même point de vue le métabolisme basal. Ses réponses ne soulignent pas moins nettement cette différence d'action.

Nous avons étudié comparativement les abaissements du métabolisme obtenus d'une part avec de l'hyoscine, d'autre part avec de la scopolamine de même origine commerciale. Il suffit de jeter un coup d'œil sur le tableau II, où sont consignés les résultats pour constater que dans tous les cas l'action normalisante de la scopolamine utilisée s'est montrée inférieure à celle de l'hyoscine. Chez un de nos malades, par exemple, l'hyoscine

abaisse le métabolisme à 34,5 et la scopolamine à 40 seulement. Chez un autre, on note 37 pour l'hyoscine et 42 pour la scopolamine.

Non contents de ces données, nous avons cherché à serrer de plus près le problème que pose l'efficacité différente des solutés injectables d'hyoscine et de scopolamine. Nous avons donc repris l'expérimentation physiologique à partir de produits nettement définis par leurs constantes physiques et chimiques.

Nous reviendrons dans un autre chapitre sur ce qu'il faut penser au point de vue chimique des différences entre hyoscine et scopolamine ; disons simplement pour l'instant que nous avons pris pour étalon une solution au 1/1000^{me} obtenue à partir du produit Codex 1924.

Les abaissements métaboliques obtenus avec cet étalon étaient sensiblement identiques à ceux réalisés avec un échantillon commercial (C) étiqueté hyoscine.

Par contre, l'échantillon de même origine commerciale, appelé scopolamine donnait des abaissements assez peu marqués du métabolisme (voir tableau II). Nous avons résumé les résultats obtenus sur le graphique IV, d'où se dégagent les conclusions suivantes : la courbe représentant le métabolisme des parkinsoniens après traitement par l'hyoscine, tend à se superposer à la courbe représentant les chiffres théoriques, en outre, la courbe des abaissements provoqués par la scopolamine est comprise entre la courbe objectivant le métabolisme des sujets non traités et celle représentant le métabolisme des sujets hyoscinés.

Volontairement, nous avons tenu à rapprocher de notre courbe (graphique IV) exprimant l'action de l'hyos-

cine sur le métabolisme basal du parkinsonien, celle (graphique III), qui rend compte des pouvoirs dynamogéniques comparés de certains échantillons commerciaux vendus les uns sous le nom d'hyoscine, les autres sous celui de scopolamine [5-6].

Si l'on veut bien examiner successivement les deux courbes, on constate aussitôt que, soit au point de vue de la normalisation de la dépense de fond, soit au point de vue du dopping musculaire (mesuré au dynamomètre) les échantillons commerciaux dénommés scopolamine se montrent souvent d'une activité très inférieure à celle des produits étiquetés hyoscine.

III. — ACTION DE L'ADRENALINE CHEZ LE PARKINSONIEN PRÉALABLEMENT TRAITÉ PAR L'HYOSCINE

L'hyoscine, médicament à action normalisante pour les parkinsoniens est-elle susceptible de paralyser ce que nous avons appelé « la surélévation anormale du métabolisme de base de ces malades, consécutive à l'injection d'adrénaline ? ».

Pour résoudre ce problème, nous n'avons retenu parmi les malades précédemment examinés (voir page 100) que ceux présentant une surélévation au moins égale à +20 %. Ces sujets recevaient, à 7 heures du matin, une piqûre de trois quarts ou de 1 milligramme d'hyoscine, et trois heures après une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline. Au bout d'un quart d'heure, on procédait à la détermination du métabolisme de base.

En dehors du traitement à l'hyoscine, l'adrénaline déclenchait chez le parkinsonien tout le cortège des malaises (tremblements accentués fortement, nausées, cépha-

lées, etc.), que l'on rapporte classiquement aux états sympathicotoniques.

Lorsqu'il a été *préalablement hyosciné* au contraire, tous ces symptômes n'apparaissent point chez le malade; tout au plus note-t-on un très léger tremblement, qui fait même totalement défaut parfois.

Dans le tableau suivant, nous résumons les chiffres obtenus qui reflètent les phénomènes révélés par la clinique.

TABLEAU III.

Métabolisme basal chez un sujet normal de même âge et de même sexe que :	38	37	35	39.5	37	37,5	36
Cas :	Cas VII	Cas XX	Cas II	Cas XVIII	Cas I	Cas VI	Cas XXIV
Métabolisme basal après trois quarts d'heure en fauteuil colonial :							
Sans traitement...	41	44	45	58	39,5	59	39
Avec 1 mgr. d'adrénaline...	69	53	63	68	44,4	62,5	44
Avec 3/4 ou 1 mgr. d'hyoscine, puis 1 mgr. d'adrénaline.....	40	42	44	55			

De nos expériences, il résulte que l'hyoscine préalablement injectée au parkinsonien, le met dans un état tel que l'adrénaline injectée ensuite ne déclanche plus chez lui une élévation très notable de son métabolisme de base.

L'adrénaline est tamponnée, neutralisée, somme toute, par l'hyoscine.

Au point de vue de la glycémie (voir page 123), nous avons fait une constatation du même ordre.

En résumé, il apparaît que les médicaments ayant un rôle stimulant du parasympathique, telle l'adrénaline, augmentent la rigidité et les tremblements du parkinsonien et élèvent son métabolisme de base.

Au contraire, les paralysants de ce système, telle l'hyoscine, améliorant les symptômes, tendent à normaliser le métabolisme basal.

Utilisée à doses convenables, l'hyoscine est susceptible d'inhiber l'excitation du sympathique provoquée par l'adrénaline, inhibition pouvant être totale d'ailleurs.

Est-il exagéré de dire que le métabolisme de base, envisagé sous cet angle, constitue une méthode très sensible pour l'exploration pharmacodynamique du système autonome ? Nous ne le croyons pas. Employé concurremment avec les méthodes classiques, nous sommes persuadés qu'il est appelé à rendre de précieux services.

IV. — DES FACTEURS INVOQUÉS POUR EXPLIQUER L'ACTION VARIABLE DES PRODUITS APPELÉS HYOSCINE OU SCOPOLAMINE. ETUDE CRITIQUE DE CES FACTEURS.

L'étude des variations du métabolisme de base chez les parkinsoniens en fonction de l'hyoscine scopolamine, nous a amenés à conclure qu'indiscutablement on se trouvait fréquemment en présence de produits *théoriquement identiques et pratiquement différents*.

Le côté galénique du problème n'a pas été sans nous intéresser vivement et nous nous sommes attachés à étudier successivement toutes les causes susceptibles d'être invoquées,

1° *Le vieillissement* a été très souvent mis en avant pour expliquer l'activité physiologique très diminuée de certains échantillons. Willstätter [9] étudiant le pouvoir optique de solutions récentes et anciennes conclut que l'activité rotatoire du sel ne se modifie nullement par une conservation prolongée : il n'y aurait pas hydrolyse dans la solution à 0,5 % après 100 jours.

Nous avons étudié l'activité respective sur le métabolisme de base des deux lots d'ampoules de scopolamine, les unes récentes, les autres anciennes :

MÉTABOLISME BASAL	Cas VII	Cas II	Cas VI	Cas XIX
Sans traitement	41	45	59	50
Avec scopolamine ancienne.....	40	42	44	40
Avec scopolamine récente.....	39	43	41	41

Il ressort de ces chiffres quē *le temps ne semble pas modifier ni l'activité optique, ni les propriétés pharmacodynamiques de l'hyoscine conservée en verre neutre.*

A quoi donc alors devons-nous attribuer l'inactivité physiologique de certains produits ?

2° *Le pouvoir optique* n'explique-t-il pas le phénomène ? On peut supposer que l'hyoscine thérapeutique ment active serait la forme levogyre optiquement active ; alors que la forme racémique n'aurait que des propriétés pharmacologiques très diminuées.

Chez les mêmes malades, nous avons étudié l'action sur le métabolisme d'une part du produit lévogyre Codex 1924, d'autre part du produit racémique (Merck).

L'expérience nous a montré que malgré l'absence de pouvoir optique le produit inactif optiquement, améliorerait notablement les symptômes morbides de nos sujets

En outre, au point de vue métabolisme, *hyoscine gauche* et *hyoscine racémique* semblent se comporter identiquement, comme le prouvent les chiffres suivants :

MÉTABOLISME BASAL.			
	Sans traitement	Hyoscine Codex	Hyoscine racémique
Cas VII.....	41	34,5	35
Cac II.....	45	37	36
Cas VI.....	59	41,5	41
Cas XIX.....	50	38	35
Cas XVIII.....	58	43,5	44

Contrairement à ce que nous le supposions, le pouvoir optique ne semble pas influencer les propriétés pharmacodynamiques de l'hyoscine. Au début de nos essais, nous pensions, en effet, que les ampoules commerciales, étiquetées scopolamine, étaient inactives parce que racémisées. On voit qu'il n'en est rien.

Nos résultats sont à rapprocher de ceux de M. le Dr Chambon [3], qui a étudié sur la grenouille, au point de vue de la chronaxie, des échantillons d'hyoscine de pouvoirs optiques différents, l'un étant le racémique de l'autre. L'activité physiologique des deux produits était la même.

Le pouvoir optique et le vieillissement ne pouvant être mis en cause, nous pensons que l'inactivité de certaines ampoules commerciales de l'hyoscine doit être due à ce qu'elles ont été préparées avec un produit impur ou altéré.

3° *La stérilisation* : enfin, a attiré notre attention. A la suite d'observations personnelles, nous sommes arrivés à la certitude que le mode de stérilisation entraine

pour une part dans les différences signalées entre des ampoules d'hyoscine, d'origines diverses.

C'est pourquoi nous avons d'une part stérilisé le produit Codex en solution à 1 ‰ par tyndallisation trois fois répétée à un jour d'intervalle, et d'autre part à l'autoclave à 120° vingt minutes. Les chiffres obtenus, consignés dans le tableau II, tendent à établir qu'avec la tyndallisation le produit conserve toute son activité. Par contre, quoi qu'en disent certains auteurs, la *stérilisation à 120° est à rejeter*, car elle abaisse cette activité au voisinage de celle trouvée pour certains échantillons commerciaux de scopolamine.

La chaleur excessive diminue l'activité physiologique de l'hyoscine ; les méthodes physico-chimiques permettent-elles de saisir des modifications qualitatives du produit stérilisé à haute température ?

Sur les conseils de M. le Professeur Leulier, nous avons examiné, au point de vue rotatoire, deux échantillons commerciaux étiquetés respectivement hyoscine et scopolamine. Nous les avons examinés au polarimètre, dans les conditions fixées par le Codex. Voici les déviations observées :

Hyoscine: —23°39 Scopolamine: —22°65.

Les deux solutions furent alors stérilisées à 120° pendant vingt minutes, le pouvoir rotatoire fut à nouveau déterminé et nous avons enregistré les chiffres suivants :

Hyoscine : —24°4 Scopolamine : —22°5.

Par le polarimètre, il est donc impossible d'apprécier une modification bien sensible des produits utilisés, sous l'influence de la chaleur,

Roy et Liot [9] ayant obtenu des résultats intéressants en étudiant le PH de solutions de chlorhydrate de cocaïne et d'atropine soumis à la stérilisation, nous avons appliqué ce procédé aux solutions d'hyoscine gauche et d'hyoscine racémique. Titrées à 2 %, elles étaient réparties en ampoules de verre strictement neutre ; un lot d'ampoules fut stérilisé à 60° une heure, un autre à 60° deux heures, un autre encore à 60° pendant trois heures, à un jour d'intervalle. Le quatrième fut porté à 100°, quinze minutes et le dernier à 120° pendant quinze minutes.

Nous avons ensuite déterminé le PH de chaque lot par la méthode colorimétrique de Clark et Lubs. *Les variations du PH dans tous les cas ont été insignifiantes.* La même expérience faite sur des solutions à 1/1000^{me}, nous a conduits à des résultats identiques. Les méthodes physico-chimiques se sont donc montrées impuissantes à révéler l'altération par la chaleur de l'hyoscine. *L'essai sur l'organisme du parkinsonien, contrôlé par le métabolisme de base, véritable essai physiologique humain n'est-il pas, plus que tout autre, capable de nous fixer sur le degré d'activité pharmacodynamique d'une préparation galénique d'hyoscine-scopolamine ?*

V. — A QUEL PRODUIT BIEN DÉFINI (HYOSCINE OU SCOPOLAMINE) LE CLINICIEN DOIT-IL S'ADRESSER POUR AVOIR L'EFFET THÉRAPEUTIQUE LE PLUS SATISFAISANT ?

L'hyoscine, nous l'avons dit, est le médicament quasi spécifique de l'état parkinsonien qu'il améliore d'une façon vraiment miraculeuse.

Aussi, étant en présence d'un médicament particuliè-

rement actif, on ne saurait trop exiger un produit pur, donnant le maximum de garantie et améliorant autant qu'il se peut les malades. Or, nous avons signalé que très souvent nous nous sommes trouvés en présence de produits d'une activité physiologique fort différente. Nous allons maintenant tirer les conclusions intéressant le médecin praticien.

On donne le nom d'hyoscine ou scopolamine à un alcaloïde naturel que l'on rencontre dans un grand nombre de solanées, à côté de l'atropine et de l'hyosciamine. Elle a été décrite sous le nom de scopolamine en 1890, par Schmidt, qui l'avait extraite du *Scopolia japonica*. Il lui donna la formule $C^{17}H^{21}NO^4$ et montra qu'elle était identique à l'hyoscine découverte en 1880 par Ladenburg. Une regrettable confusion a longtemps régné en ce qui concerne les termes « hyoscine » et « scopolamine ». Suivant qu'il s'agissait de pays de langue anglaise ou allemande, ils se rapportaient à des produits de constitution chimique identique, mais de pouvoirs optique et physiologique différents.

C'est ainsi qu'on lit dans le traité de Pharmacologie d'Oswald « la scopolamine est la i-hyoscine ; tandis que l'hyoscine est lévogyre..., la scopolamine donne à l'hydrolysé l'acide tropique et la scopoline... la l-hyoscine est, vis-à-vis du pneumogastrique deux fois plus active que la scopolamine, tandis qu'il n'y a aucune différence dans les deux bases sur le système nerveux central ».

Henry, dans *The Plant alcaloid*, 2^{me} édition, p. 85, pressent également des différences entre l'hyoscine et la scopolamine. D'autre part, Willstätter note que des

activités bien différentes ont été observées avec des échantillons divers de l'alcaloïde.

Le Codex français, par son supplément de 1924, a unifié ces dénominations en *codifiant sous le nom unique d'hyoscine scopolamine* l'alcaloïde extrait de différentes espèces de scopolia et répondant à des caractères bien définis. Le *produit officinal* est le produit lévogyre présentant dans les conditions requises par la pharmacopée française une rotation spécifique de $-24^{\circ}, 45$

Bien que nos expériences aient établi que l'hyoscine racémique soit aussi active physiologiquement que l'hyoscine gauche Cadex 1924, elle ne doit pas être utilisée en thérapeutique. Le commerce doit actuellement se conformer aux exigences de la loi et spécifier sur les ampoules qu'il livre, l'indication « produit Codex 1924 » Toute spécialité non conforme est à rejeter parce que dépourvue de garantie.

En résumé, ne convient-il pas de conclure que les préparations tyndallisées d'un produit répondant aux exigences de la pharmacopée officielle sont, mieux que toute autre, susceptibles de donner les résultats cherchés par le médecin praticien et doivent seules être utilisées par lui.

OBSERVATIONS DE QUELQUES PARKINSONIENS

du service du Professeur FROMENT

étudiés dans ce travail.

OBSERVATION I (BONDET).

Gr... Louise, 25 ans. Bras broit figé avec perte du balancement automatique pendant la marche, pas de tremblement net.

Rigidité du poignet droit très nette, même avec les yeux ouverts.

Il y a six ans, grippe et somnolence marquée. La maladie s'est installée lentement.

Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures (1) : 342 centimètres cubes ; créatinémie : 12 milligrammes ‰.

OBSERVATION II (BONDET).

Fer... Henriette, 55 ans. Encéphalite en 1918. La malade tremble et oscille de haut en bas. Rigidité très marquée avec roue dentée nette, plus marquée d'ailleurs à droite qu'à gauche.

Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 500 centimètres cubes ; créatinémie : 21 milligrammes ‰.

OBSERVATION III (BONDET):

Pl..., 24 ans. Encéphalite en 1920. Troubles respiratoires deux ans après ; actuellement tremblement. La malade a tendance à « plafonner ». La rigidité latente à droite est toujours très nette, ayant le caractère conditionnel, variant suivant les modifications les plus légères. Spasmes oculaires passagers.

(1) L'acidité urinaire organique a été déterminée par la méthode de Van Slyke et Palmer.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	14,8
		Midi	8,8
		Soir	7,2

OBSERVATION IV (SABRAN).

Bar..., 49 ans. Le malade marche demi-fléchi, le tronc plié en avant, l'épaule gauche légèrement plus haute; le bras gauche est immobile. Au test du poignet, la rigidité est bilatérale, mais prédomine à gauche. Rigidité très marquée des deux côtés dans le signe du Romberg aggravé. Grosse accentuation du signe du comptoir.

Grippe en 1919. Début deux ans après; l'optimum du regard dans le décubitus dorsal sur planche est à 65 degrés. Sudation abondante.

Créatinémie : 20 milligrammes ‰. Acidité urinaire organique : 800 centimètres cubes.

OBSERVATION V (BONDET).

Tag.. Antoinette, 44 ans. Encéphalite il y a huit ans. Depuis deux ans, troubles sérieux. Pas de tremblement. Epaule droite plus haute. Raideur et rigidité surtout à droite. Sudation abondante. Déplacement de la rigidité dans le même sens que la tête.

Créatinémie : 20 milligrammes ‰.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	12,2
		Midi	6,3
		Soir	7,2

OBSERVATION VI (BONDET).

Aznov... A..., 26 ans. Début il y a sept ans; origine encéphalitique difficile à préciser. Perte du balancement du bras gauche. Aspect peu figé. Rigidité gauche, discrète, s'accroissant par l'occlusion des yeux. Déplacement de la rigidité de bas en haut, quand la tête se déplace dans le même sens. Pas de tremblement. En dehors du traitement hyosciné, la malade « plafonne ». Peau lisse et séborrhéique.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	8,2
		Midi	4,4
		Soir	6,2

Créatinémie : 25 milligrammes %. Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 586 centimètres cubes.

OBSERVATION VII.

Chap... Emma, 26 ans. Encéphalite à 13 ans, avec diplopie et délire. Il y a un an la raideur s'installe, aspect soudé. Rigidité prédominante à droite. Oscillation régulière, rythmée. Tremblements très intenses des quatre membres, mais surtout accentués aux deux membres inférieurs. Contraction des grands droits douloureuse.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	11,8
		Midi	7
		Soir	8,5

Créatinémie : 22 milligrammes %. Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 710 centimètres cubes.

OBSERVATION VIII.

Seb... Jean, 35 ans. Etat parkinsonien post-encéphalitique consécutif à une encéphalite larvée. Lenteur, perte du balancement automatique des bras. Tremblement marqué surtout dans la marche. Rigidité latente nette à droite, s'accroissant par le signe de Romberg aggravé et par l'épreuve du comptoir, et se modifiant nettement dans les changements d'attitude de la tête.

OBSERVATION IX.

Coq... Marie. Encéphalite léthargique il y a quelques années. Actuellement hémiparkinsonisme gauche. Tremblements intermittents. Raideur et contracture nettes.

OBSERVATION X.

Tup... Didier. Etat parkinsonien post-encéphalitique. Période d'installation avec diplopie. Somnolence très forte. Danse de Saint-Guy il y a quatre ans. Actuellement, tremble-

ment du bras gauche et de la jambe gauche. Rigidité, avec roue dentée nette, accusée surtout au bras gauche. Rigidification marquée du pied gauche dans le décubitus dorsal.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	6,7
		Midi	5,2
		Soir	7,7

OBSERVATION XI (SABRAN).

Rob... J..., 28 ans. Encéphalite épidémique il y a six ans. Pendant quinze jours le malade s'endormait à son travail. Pas de diplopie. Etat figé ayant débuté il y a un an. Rigidité latente. Léger tremblement. En somme, parkinsonisme discret chez un **jeune**.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	10,5
		Midi	6,5
		Soir	6

Créatinémie : 20 milligrammes ‰.

OBSERVATION XII (BONDET).

March... Andrée, 20 ans. En 1920, la malade a présenté une phase de délire à deux reprises différentes. Il y a quatre ans, la malade recommence à se figer. Mouvements incessants de la main gauche surtout pendant la marche. Rigidité latente. En somme, troubles assez larges de parkinsonisme.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	12
		Midi	4
		Soir	7

OBSERVATION XIII.

Marec..., 65 ans. Parkinsonisme sénile ayant débuté il y a deux ans ; aspect figé. Rigidité nette. Tremblement unilatéral.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	8,9
		Midi	3,2
		Soir	6,2

OBSERVATION XIV (SABRAN).

Mar..., 25 ans. Syndrome parkinsonien net. Encéphalite il y a quatre ans. Actuellement, malade soudé, rigide, marchant à petits pas. Contracture légère laissant la possibilité de tous les mouvements. Spasmes oculaires. Facies immobile, figé. Sudation abondante.

Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 650 centimètres cubes. Créatinémie : 15 milligrammes ‰.

OBSERVATION XV (SABRAN).

Thol... Il y a un an, début de syndrome parkinsonien. Rigidité généralisée. Lenteur de tous les mouvements. Pas de tremblement au repos. Parole monotone et assourdie. Sudation exagérée.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	11,2
		Midi	5
		Soir	8,3

Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 727 centimètres cubes. Créatinémie : 18 milligrammes ‰.

OBSERVATION XVI (BONDET).

Doy... Hortense, 32 ans. Tremblement des membres supérieurs et inférieurs droits et gêne de la marche. Il y a neuf ans, épisode fébrile avec insomnie. Perte du balancement automatique du bras droit. Rigidité très aisément mise en évidence. Le visage n'a pas l'immobilité caractéristique, cependant la moitié droite semble légèrement figée. Troubles de la parole.

Créatinémie : 17 milligrammes ‰. Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 380 centimètres cubes.

OBSERVATION XVII (1).

Sch... Albert, 20 ans. Encéphalite en 1922. Rigidité très

(1) Ce cas a été étudié en détails, se reporter à l'article « La musculature du parkinsonien travaille au maintien de la statique en décubitus dorsal », J. Froment, R. Corajod, M. Feyeux, *Revue de Neurologie*, n° 2, février 1929.

nette dans toutes les épreuves (signe du comptoir, Romberg aggravé).

Hémiparkinsonisme gauche, qui s'est installé lentement. Le tremblement n'est apparu qu'en décembre 1928 ; effets secondaires transitoires.

Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 632 centimètres cubes.

Coefficient de Maillard....	{	Matin	11,6
		Midi	4,8
		Soir	11

OBSERVATION XVIII.

Dup..., 25 ans. Encéphalite en 1918. Continue à travailler jusqu'en 1922. Début insidieux. Douleurs dans les jambes, asthénie. Le diagnostic ne fut posé que tardivement. Actuellement spasmes oculaires. Hémiparkinson droit. Tremblement très accentué.

Créatinémie : 15 milligrammes ‰. Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 550 centimètres cubes.

OBSERVATION XIX.

Magn..., 52 ans. La malade entre à l'hôpital pour douleurs lombaires et perte de la souplesse dans les mouvements.

Rigidité parkinsonienne très nette. Aspect figé. La malade parle difficilement et se déplace avec peine. Sudation exagérée.

Créatinémie : 16 milligrammes ‰. Acidité urinaire organique en vingt-quatre heures : 450 centimètres cubes.

OBSERVATION XX.

Cad..., malade âgée de 26 ans. Interrogatoire difficile, car l'élocution est gênée. Encéphalite il y a quatre ans. La malade aurait dormi deux mois jour et nuit. Pour l'alimenter, on aurait été obligé de la réveiller. Bientôt apparurent : rigidité et tremblement. Actuellement, masque figé, regard immobile, bouche sans cesse ouverte. La malade ne peut manger seule et reste sensiblement confinée au lit.

Créatinémie : 16 mililgrammes ‰.

CONCLUSIONS

I. — L'état parkinsonien ne semble pas modifier d'une manière notable l'équilibre acido-basique du plasma sanguin.

II. — La cholestérinémie, dans la majorité des cas oscille dans les limites normales.

III. — Le sang des parkinsoniens peut se révéler moins riche que celui des sujets sains, en phosphore anorganique, mais ce fait n'est pas général.

IV. — Pour le dosage du phosphore sanguin total, la destruction de la matière organique par le mélange sulfoperchlorique, dans des conditions par nous déterminées, s'est montrée plus rapide que les techniques de minéralisation préconisées par Machebœuf. Les résultats obtenus par ces divers procédés sont entièrement comparables.

V. — Par la microméthode A. Leulier, L. Velluz et H. Griffon, il est possible de doser le potassium total sanguin, à partir d'un demi-centimètre cube de sang.

VI. — Chez le sujet normal, le potassium sérique oscille étroitement autour de 0 gr. 25 ‰ et le potassium total varie de 2 gr. 20 à 2 gr. 70 ‰.

Chez le parkinsonien on peut rencontrer une hypo-

kaliémie sérique, mais le fait n'est pas constant. Nous avons noté comme chiffre moyen 0 gr. 19 %.

Le rapport K total /K sérique, tant chez le sujet sain que chez le parkinsonien, est voisin de 10.

*
**

VII. — Les principales modifications biochimiques de l'état parkinsonien semblent devoir être mises sur le compte de deux ordres de troubles distincts, à savoir :

a) Le déséquilibre neuro-végétatif.

b) La dystasie et ses conséquences musculaires.

VIII. — Le déséquilibre neuro-végétatif n'est pas seul en cause, ainsi qu'on l'avait pensé. Il n'en est pas moins manifeste ainsi qu'en témoignent l'exagération des réactions hyperglycémiques, métaboliques, post-adrénaliniques et l'épreuve de la glycosurie alimentaire. Le parkinsonien présente une sensibilité anormale à l'injection d'adrénaline qui, d'ailleurs, cliniquement accentue son tremblement ou le fait apparaître.

IX. — Le trouble du mécanisme qui règle l'adaptation aux diverses attitudes a pour conséquence une mauvaise gestion et par suite une exagération du travail musculaire qu'implique l'effort statique. L'augmentation horaire du coefficient de Maillard-Lanzenberg, l'élévation constante du métabolisme basal semblent le démontrer.

X. — Bien différent du normal, le malade reste en contraction même en décubitus confortable.

La mesure du métabolisme de base impliquant un relâchement musculaire aussi complet que possible, les

chiffres recueillis chez le parkinsonien, s'ils peuvent être retenus comme témoins d'un travail musculaire excessif, ne doivent pas être assimilés à ceux notés dans les cas où il y a à proprement parler exagération du métabolisme de base, comme par exemple chez les hyperthyroïdiens.

XI. — Chez le parkinsonien non traité, le métabolisme de base est non seulement plus élevé que chez le normal, mais il y a souvent de plus inversion des réactions normales, c'est-à-dire métabolisme plus élevé après station sur chaise. Il y a donc bien trouble du mécanisme qui règle l'adaptation aux divers modes statiques et à proprement parler dystasie.

XII. — Les solutions injectables d'hyoscine, ayant le maximum d'activité, tendent à normaliser le parkinsonien :

a) Elles abaissent chez lui le chiffre du métabolisme basal et rétablissent, lorsqu'il est troublé, le rapport normal des chiffres correspondants aux stations assise et couchée (fauteuil colonial).

b) Elles atténuent ou font disparaître l'exagération anormale de la dépense de fond consécutive à l'injection d'adrénaline.

c) Elles semblent tamponner, partiellement tout au moins l'hyperglycémie adrénalinique si souvent intense chez le parkinsonien.

*
* *

XIII. — Les différents échantillons commerciaux d'hyoscine-scopolamine peuvent présenter une activité

physiologique très variable. Le pouvoir optique, le vieillissement des produits utilisés ne semblent pas devoir être mis en cause pour expliquer ce fait. Le mode de stérilisation par contre joue un rôle important. Une stérilisation à 120° pendant vingt minutes semble altérer le produit.

Seule l'hyoscine définie par le Codex 1924. doit être utilisée. Ses solutions convenablement titrées, réparties en ampoules de verre strictement neutre, tyndallisées à 60°, à trois reprises, donnent toute garantie thérapeutique au médecin praticien.

Le Président de la thèse,
A. LEULIER.

VU :
Le Doyen,
JEAN LEPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 10 juin 1929.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES D'ENSEMBLE.

- ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs.
CAZENEUVE et MOREL. — Chimie organique. J.-B. Baillière, 1922.
GAUTHIER et WOLF. — Le métabolisme basal. G. Doin, 1928.
GLEYS. — Physiologie. J.-B. Baillière, 1928.
GUILLAUME. — Vagotonies, sympathicotones, neurotonies.
HÉDON. — Précis de physiologie.
HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique, 1921.
HUGOUNENQ et FLORENCE. — Principes de pharmacodynamie, 1928.
LAMBLING. — Précis de biochimie, 1921.
LESURE. — Préparation et stérilisation des liquides injectables.
TERROINE et ZUNZ. — Le métabolisme de base, 1925.
PLANCHON et Ph. BRETIN. — Précis de matière médicale. Maloine, 1928.
-

PREMIÈRE PARTIE

COEFFICIENT DE MAILLARD

- [1] FROMENT et VELLUZ. — L'état parkinsonien n'est-il pas générateur d'acidose ? *Revue de Neurologie*, n° 5, novembre 1926.
FROMENT et VELLUZ. — Métabolisme musculaire dans les états parkinsoniens, acidose d'origine lactique et créatininurie. *Revue de Neurologie*, n° 6, juin 1927.
[2] MAILLARD. — Sur le coefficient d'acidose. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, t. II, p. 51, 473.
[3] NASH et BÉNÉDICT. — *Journ. of Biolog. Chem.*, 1921, t. III, p. 463.
[4] SAvy et VELLUZ. — Valeur du coefficient de Maillard-Lanzberg dans le diagnostic des affections hépatiques. *Journ. de Méd. de Lyon*, 1926, p. 361.

RESERVE ALCALINE

- [1] ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs, 1926.
- [2] AMBARD et SCHMIDT. — La réserve alcaline, 1928.
- [3] BAILLIF et REZNIC. — La réserve alcaline chez les épileptiques. *C. R. Soc. Biolog.*, 1927, t. I, p. 1179.
- [4] CHAMBON. — Détermination gazométrique des ions CO^2 et CO^2H . *Bulletin des Sc. Pharmac.*, n° 5, mai 1926, t. XXVIII, p. 273.
- T DAUTREBANDE et W. DAVIES. — *C. R. Biologie*, 1923, t. LXXXVIII, p. 647.
- [6] DELORE (P.). — Facteur acide base et tuberculose pulmonaire. *Thèse*, Lyon, 1926.
- DELORE. — Acidose rénale et acidose diabétique. *Journ. Méd. de Lyon*, 1924, p. 651 et 707.
- [7] DURUPT. — Microméthodes. Poinat, 1925.
- [8] FROMENT, SÉDALLIAN et CHAMBON. — *Bulletin de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 18 décembre 1923.
- FROMENT et VELLUZ. — Du métabolisme musculaire dans les états parkinsoniens. Acidose d'origine lactique et créatinine. *Soc. Neur. Paris*, n° 6, juin 1927.
- [9] GERMENOT. — Déminéralisation et dépense musculaire dans l'épilepsie essentielle et dans les épreuves sportives. *Thèse*, Lyon, 1928.
- [10] GUILLAUMIN. — Réserve alcaline. *C. R. Biologie*, 8 août 1923, p. 169.
- [11] HUGOINENQ et FLORENCE. — Contribution chimique à l'étude de l'urémie. *Journ. de Méd. de Lyon*, mai 1921, n° 33, p. 963.
- [12] LABBÉ (M.) et NEPVEUX. — Acidose et alcalose, 1928.
- [13] LEULLIER, MOURIQUAND et SÉDALLIAN. — Inanition totale ou partielle et réserve alcaline. *C. R. Biologie*, 1927, p. 763.
- [14] MAYERS. — Pratical chemical analysis of blood. Saint-Louis, 1921.
- [15] MARIOTT. — A method for the determination of the alcali reserve of the blood plasma. *Arch. of Int. Med.*, juin 1916, p. 840.
- [16] MARFAN. — Les vomissements acétonémiques chez les enfants. *Arch. de Médecine des Enfants*, 1901.
- [17] MEAKINS. — *Edimb. Med. Journ.*, octobre 1922.

- [18] NASH et BÉNÉDICT. — The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism. *Journ. of Biolog. Chem.*, 1921, vol. XLVIII ; 1922, vol. LI.
vol. XLVIII ; 1922, vol. LI.
- [19] NICLOUX. — Dosage du CO_2 dans le sang total et le plasma. Application à la dét. de la réserve alcaline. *C. R. Soc. Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 457.
- [20] SCHWARTZ. — *The Journal of Cutan. diseases*, 1919.
- [21] URECHIA et GROZA et MISSU. — L'acide lactique du sang des parkinsoniens. 1928, t. XCVIII, n° 9.
URECHIA et MIHALESCU. — L'équilibre acido-base des parkinsoniens. 30 janvier 1927, p. 1011.
- [22] VAN SLYKE. — *Journal of Biological Chemistry*, 1924, t. LXI, p. 523 et 575.
VAN SLYKE et CULLEN. — *Journal of Biol. Chem.*, 1917, t. XXX, p. 289.
VAN SLYKE et STADIE. — *Journ. of. Biolog. Chem.*, 1921, t. XLIX, p. 289.
VAN SLYKE. — *Ibid.*, p. 347.
- [23] VINCENT. — *Ann. des Lab. Clin.*, 1925, n° 2, p. 57.

PHOSPHORE

- [1] ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs. Masson, Paris.
- [2] AALAM. — Répartition du phosphore dans le sang humain. *Thèse*, Lyon, 1928.
- [2 bis] ENSELME (M. et M^{me}). — Contribution à l'étude des formes organiques du phosphore dans les néoplasmes. *Bull. de la Soc. Ch. et Biol.*, nov. 1927, t. IV, p. 1017.
- [3] FLORENCE et TSEN ZOLA. — Contribution à l'étude du phosphore dans le métabolisme du sucre sanguin. *Bull. Soc. Ch. et Biol.*, décembre 1927, t. IX, p. 1244.
- [4] FROMENT et VELLUZ. — *R. Neurologie*, Paris, juin 1927, n° 6.
FROMENT et VELLUZ. — *R. Neurologie*, nov. 1926, n° 5.
- [5] NEUMANN. — *Arch. f. Physiol.*, 1907, p. 188.
- [6] MACHEBOEUF. — *Bull. Soc. Ch. Biol.*, juin 1927, t. IX, p. 700.
MACHEBOEUF. — *Bull. Soc. Ch. Biol.*, janvier 1927, t. IX.
MACHEBOEUF. — *Bull. Soc. Ch. Biol.*, juin 1927, t. IX, p. 927.
- [7] MANCEAU (E.). — *Archives de Méd. et de Pharm. militaires*, octobre 1923, n° 4.

- [8] MANCEAU (P.). — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale. *Thèse de Pharmacopat supérieur*, Lyon, 1925.
- [9] MOREL et AALAM. — Répartition du phosphore au cours de la tuberculose. *C. R. Soc. Biol.*, avril 1928, p. 1345.
- [10] TSEN ZOLA. — Recherches sur le rôle du phosphore dans le métabolisme du sucre des tissus animaux et sur l'action de l'insuline et de la synthaline. *Thèse*, Lyon, 1928.
- [11] URECHIA et POPOVICI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 1013.
URECHIA et POPOVICI. — *C. R. Soc. Biol.*, mars 1927, p. 1458.

CHOLESTEROL

- [1] ABDERHALDEN. — *Biochemisches Handlexikon*, 1911, t. XXIX, p. 268.
- [2] BOIDIN (L.) et FLANDIN. — *C. R. Soc. Biolog.*, 1911, t. LXXI, p. 102; 1912, t. LXXII, p. 28.
- [3] CLAUDE, TARGOWLA et BADONNEL. — Cholestérine du sang dans les psychopathies. *C. R. Soc. Biol.*, janv. 1926.
- [3 bis] GRIGAUT. — *Thèse médecine*, Paris, 1913.
GRIGAUT. — *Biologie Méd.*, 1913, t. II, p. 115.
GRIGAUT. — *Biologie Méd.*, 1913, t. II, p. 97.
GRIGAUT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, t. LXXII, p. 200.
- [4] GOEBEL. — Cholestérine du sang et du liquide céphalo-rachidien dans les maladies psychiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. XC, p. 1191.
- [5] HAMANO. — *S. The Japon Med. World*, 1927, t. XXI, p. 127.
- [6] HUGOUNENQ. — Chimie physiologique et pathologique. Doct., 1921.
- [7] HUGOUNENQ et COUTURE. — *C. R. Académie des Sciences*, t. CLXXXVIII, p. 349, 21 janvier 1929.
- [8] LEULIER (A.) et DÉCHANET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCV, p. 1369.
LEULIER (A.) et MOURIQUAND. — *C. R. Soc. Biolog.*, 1927, t. XCVII, p. 498.
LEULIER (A.) et GRIFFON. — *Communication Société de Pharmacie de Lyon*, 1929.
LEULIER et NOËL. — Détection histo-chimique de la cholestérine. *Bull. Histol.*, 1926, t. III, 3^{me} année.
- [9] MANCEAU (P.). — Dosage des lécithines et de la cholestérine dans les organes sous l'influence des anesthésiques généraux. *C. R. Soc. Biol.*, 18 mai 1925.

- [10] MINOVICI. — *Bull. Soc. Ch.*, décembre 1927, t. IX, n° 10, p. 1128.
- [11] ORNSTEIN. — Cholestérine chez les aliénés. *C. R. Soc. Biol.*, juin 1926, t. XCV, p. 793.
- [12] PHISALIX. — *C. R. Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 1057.
- [13] POPEA et VICOL. — Cholestérine pendant l'accès épileptique. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCI, p. 749.
- [14] SECT. — *Physiol. Chemist. and Pharmac.* 1909, n° A², p. 57.
- [15] THUDICUM. — *The Chemical constitut. of the brain.* London, Baillière, 1884.
- [16] WINDAUS. — *Zeit. f. Phys.* 1910, t. LXVII, p. 309.
WINDAUS. — *J. Phys. Ch.* (7 s), 1910, t. II, p. 275.
WINDAUS. — *Ber. d. Ch.*, 1909, t. XLII, p. 244.
- [17] ZUCKER et BARNETT. — *Proceed. Soc. of Excp. Biol. Med.*, 1922, t. XIX, p. 167.

LE POTASSIUM SANGUIN

- [1] ABDERHALDEN (E.). — Cité par *Tabulae Biologica*, Ed. W. Junk, Band III, Berlin, 1926, p. 379.
- [2] BENJAMIN, KRAMER, Frédéric-F. TISDALL. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1921, t. XLVI, p. 339; 1921, t. XLVIII, p. 223.
- [3] BLUM, E. AUBEL et R. HAUSKNECHT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. LXXXIV, p. 369.
- [3 bis] CARDOT (H.). — Les transports humoraux de l'excitation nerveuse. *Lectures commentées de Biologie.* Publication Chaline, Paris, 1924-1926.
- [4] GLEY. — *Traité élémentaire de physiologie*, 7^{me} édition. Baillière et Fils, Paris, 1928.
- [5] GRIFFON (H.). — Contribution à l'étude du microdosage du potassium. *Thèse de Pharmacopat supérieur*, Lyon, 1928.
- [6] HOWELL (W.-H.). — *Amer. Journ. of Phys.*, 1905, t. XV, p. 280, 294.
- [7] KYLIN (E.). — *Act. Med. Scandinav. sup.*, 1927, t. XIX.
- [8] LEULIER, VELLUZ et GRIFFON. — Sur la teneur en potassium du liquide céphalo-rachidien normal. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. IC, p. 1748.
- [9] LEULIER, VELLUZ, GRIFFON. — Sur la répartition du potassium dans l'organisme animal. *C. R. Ac. Sc.*, 1928, p. 187-957.

- [10] LEULIER, VELLUZ, GRIFFON. — Sur le microdosage du potassium sous forme de cobaltinitrite. *B. Soc. Ch. Biol.*, juillet 1928, t. X, n° 7.
- [11] LEULIER, VELLUZ, GRIFFON. — Sur le microdosage du potassium dans les milieux biologiques. *B. Soc. Ch. Biol.*, novembre 1928, t. X, n° 9.
- [12] LEULIER et CORAJOD (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. X, n° 14, p. 1208.
- [13] MARINESCO et BOURGUIGNON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 207.
- MARINESCO et SAGER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCII, p. 1534.
- MARINESCO et SAGER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCVIII, 1204.
- [13 bis] MARIANNE, RICHTER, QUITTNER. — Le potassium dans l'ultra-filtration du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, t. LXXXIX, p. 594.
- Potassium entièrement ultra-filtrable. *Id.*, 1925, t. XC, p. 49.
- [14] NEUSCHLOSZ. — *Klin. Wochschr.*, 1923, p. 21.
- [15] RINGER, SIDNEY. — *Journ. of. Phys.*, 1886, t. VII, p. 291 ; 1895, t. XVII, p. 425-429.
- [16] OLMER, BERTHIER et PAYAN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. LXXXVII, p. 865.
- [17] ZWAARDEMAKER. — *C. R. Soc. Biol.*, LXXXII, p. 625.
- C. R. Soc. Biol.*, vol. juillet 1923, t. XXVIII, p. 37.
- [18] ZENDER. — *Arch. exp. Path. und Pharm.*, 1920, t. LXXXVII, p. 342.

METABOLISME BASAL

- [1] BÉNÉDICT (F. and C.). — Nouvelles recherches du Nutrition laboratory de Boston sur le métabolisme de base. *Bull. Soc. Hyg. Aliment.*, 1923, t. XI, p. 343.
- BÉNÉDICT et CARPENTER. — Food ingestion and energy transformation with special reference to the stimulating effect of nutrients. *Carnegie Institute Publication*, 1918, n° 201.
- BÉNÉDICT et CARPENTER. — Food ingestion.
- [2] BÉNÉDICT et MURSCHAUSER. — Energy transformation during ling and walking. *Carn. Inst. Publ.*, 1915, n° 231.
- [3] BÉRIEL. — Troubles respiratoires dans les états parkinsoniens liés à l'encéphalite léthargique, *Congrès de Neurologie*, juin 1921.

- [4] BERNARD CLAUDE. — Leçons sur les phénomènes de la vie. T. I, p. 347.
- [5] BLANCHETIÈRE. — Le métabolisme basal, ses variations physiologiques et pathologiques. Monog. *La Méd.*, 49 bis, juin 1923.
- [6] BOOTHBY et SANDFORD. — The calorigenic action of adrenaline. *Am. J. of Pl.*, 1923, t. LXVI, p. 93.
- [7] BRI. — Etude des échanges respiratoires en physiologie et en clinique. *Thèse de Toulouse*, 1918.
- [8] DU BOIS (Delafield et Eugène). — Sur la surface du corps. *Arch. of Int. Méd.*, 1916, t. XVII, p. 863.
- [9] FLORENCE, CREYSSER et ENSELME. — Recherches sur le métabolisme basal dans les affections thyroïdiennes. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 mars 1929.
- [10] FROMENT et PAUFIQUE. — La rigidité parkinsonienne n'est-elle pas le témoin de l'involution des réflexes statiques. *Soc. Neur. de Paris*, 1^{er} décembre 1927; *Revue Neur.*, 1927, t. II, p. 664-670.
- FROMENT et GARDERE. — Parkinsonisme et dystasie. *Journ. de Médecine de Lyon*, 20 décembre 1926.
- [11] HALDANE. — Methods of air Analysis, 1920.
- [12] HITCHCOCK. — L'effet du chlorhydrate d'adrénaline en digestion sur le métabolisme basal. *The Amer. Journ. of Phys.*, Baltimore, 1^{er} juillet 1924, t. LXIV, n° 2.
- [13] JACCI. — Le métabolisme basal en clinique. *Thèse*, Paris, 1922.
- [14] LABBÉ et STEVENIN. — Le métabolisme basal. Masson, 1929.
- [15] LAMBLING. — Précis de Biochimie. Masson, 1921.
- [16] LEFÈVRE. — Chaleur animale.
- [17] LAUZIER. — Contribution à l'étude du métabolisme basal dans les maladies mentales. *Thèse*, Paris, 1923.
- [18] LILJESTRAND und STENSTRÖM. — *Skandinav Arch. f. Physiol.*, 1920, t. XXXIV, p. 167.
- [19] MASSARY (De). — Le système neuro-végétatif dans les syndromes post-encéphalo-léthargiques. *Thèse*, Paris, 1924.
- [20] PEYCELON (R.). — Du traitement chirurgical de la maladie de Basedow. *Thèse*, Lyon, 1929.
- [21] PLANTEFOL. — Modification de l'appareil de Laulanié. *Bull. Soc. Ch. Biolog.*, 1925, p. 639.
- [22] SANDFORD. — Effets de l'adrénaline sur la production de chaleur. *Amer. J. of Phys.*, 1920, t. LI, p. 407.

DEUXIÈME ET TROISIÈME PARTIES

I

EXPLORATION VEGETATIVE PHARMACODYNAMIQUE

- [1] CINNEMATA. — Archivio di Path. et Clinica, janvier 1929 ;
Paris Médical, 1929, p. 295.
- [2] DANIELOPOLU. — Les épreuves végétatives. *Paris Médical*,
juillet 1923 ; février 1925 ; mai 1925.
- [3] DOYON et GAUTHIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, p. 866.
- [4] FONTÈS et THIVOLLE. — Dosage manganométrique. *C. R.*
Soc. Biol., 16 avril 1921.
- [5] FROMENT et VELLUZ. — Métabolisme musculaire dans les
états parkinsoniens. *Soc. Neur. Paris*, n° 6, juin 1927.
FROMENT et VELLUZ. — L'état parkinsonien ne serait-il
pas générateur d'acidose ? *Soc. Neur. Paris*, n° 5,
novembre 1926.
- [6] HIRSCHMANN et HAMMANN. — *Archives of International*
Medicine, novembre 1927. Studies of blood Sugar.
- [7] GUILLAUME. — Le sympathique et les systèmes associés.
Vagotonies, sympathicotonies. *Neurologie*, Masson,
1924.
- [8] LAIGNEL-LAVASTINE. — Thérapeutique des sympathiques.
La Médecine, octobre 1923. — Réflexes symp. phar-
macolog. *Gaz. des Hôpitaux*, 9 février 1924.
- [9] LANGERON. — *Journal de Médecine de Lyon*, 1926, p. 51.
- [10] MARINESCO et SAGER. — Exploration du système neuro-
végétatif, p. 513-553. — Tests Pharmacologiques,
p. 1121. — *Rev. Neurol.*, 1926, t. I.
- [11] MASSARY (De). — Le système neuro-végétatif dans les
syndromes post-encéphalo-léthargiques. *Thèse*, Pa-
ris, 1924.
- [11 bis] ROUSSEL. — Rapports de la glycémie et de la glyco-
rachie. *Thèse*, Lyon, 1925.
- [12] SANTENOISE et TINEL. — Glycémie alimentaire et système
neuro-végétatif, *Soc. Biolog.*, 16 juin 1923.
- [13] SANTENOISE et DE MASSARY. — *Rev. Neur.*, Paris, juin
1926, p. 1065.
- [14] SYLLABA et WEBER. — *R. Neurol.*, Paris, 1926, p. 1126.
- [15] TARGOWLA, A. LAMARCHE et P. BAILLEY. — Hyperglycé-
mie adrénalinique et hyperexcitabilité sympathique.
R. Neurol., Paris, 1926, p. 1096.

II

PARKINSONISME ET DYSTASIE — HYOSCINE

- [1] BABINSKI. — L'action de la scopolamine dans la chorée de Sydenham. *Rev. Neurologie*, 1907, p. 86.
BABINSKI et JARKOWSKI. — Etude de la raideur musculaire dans un cas de syndrome parkinsonien post-encéphalitique. *Rev. Neurologie*, 1920, p. 564.
- [2] BÉNÉDICT et MURSCHAUSER. — Energy transformation during ling and walking. *Carn. Inst. Pub.*, n° 231, 1915.
- (3) CHAMBON (M.). — Etude comparée des bromhydrates de scopolamine-hyoscine sur la chronaxie du système neuro-musculaire de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1928, t. XCIX, p. 512.
- [4] FLORENCE, CREYSSSEL et ENSELME. — Recherches sur le métabolisme basal dans les affections thyroïdiennes. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 mars 1929.
- [5] FROMENT. — L'homme debout. Régulation de la statique. Les troubles. *Presse Médicale*, 30 juin 1928, p. 817.
FROMENT. — Inscription graphique du signe de la roue dentée. *Lyon Médical*, 11 juin 1923.
Le déficit psychique dans les états parkinsoniens post-encéphalitiques. *Rev. Neurologie*, 1921, p. 649.
FROMENT et MAGNET. — Syndrome parkinsonien, séquelle d'encéphalite léthargique. *Lyon Méd.*, 1921, p. 649.
- J. FROMENT et P. DELORE. — Comment l'hyoscine atténue-t-elle les troubles parkinsoniens ? Nancy, XVIII^e Congrès français de Médecine, 18 juillet 1925.
- J. FROMENT, P. DELORE et JUILLARD. — Action dynamogénique de l'hyoscine. Courbes dynamométriques des parkinsoniens en traitement. *Société de Biologie de Lyon*, 21 décembre 1925.
- J. FROMENT, H. GARDÈRE, M^{me} VINCENT et P. WEILL. — Roue dentée et résistance des antagonistes. Etude myographique de leurs variations en fonction de l'attitude des parkinsoniens. *Société de Biologie de Lyon*, 21 décembre 1925.
- J. FROMENT et H. GARDÈRE. — Roue dentée et résistance des antagonistes diminuant ou augmentant suivant les attitudes des parkinsoniens. *Société Méd. des Hôp. de Lyon*, 15 décembre 1925.
- J. FROMENT et P. DELORE. — Le tremblement parkinsonien n'est pas un tremblement de repos. *Société de Neurologie de Paris et Revue Neurologique*, janvier 1926, n° 1.

- J. FROMENT et H. GARDÈRE. — La rigidité parkinsonienne et la roue dentée s'effacent au repos. Leur caractère dystatique. *Revue Neurologique*, janvier 1926, n° 1.
- J. FROMENT et H. GARDÈRE. — De la théorie paradoxale parkinsonienne. Des paradoxes striés et des perturbations de la position de stabilisation. *Rev. Neurol.*, janvier 1926, n° 1.
- J. FROMENT et H. GARDÈRE. — Test du poignet figé et troubles de l'équilibre. *Revue Neurol.*, mars 1926, n° 3.
- J. FROMENT et PAUFIQUE. — La rigidité parkinsonienne n'est-elle pas le témoin de l'involution des réflexes statiques [*Soc. Neur.*, Paris, 1^{er} décembre 1927, et *Rev. Neur.*, 1927, t. H, p. 664-670.
- J. FROMENT, L. VELLUZ et M^{lle} ROUCHE. — Tonus de posture et métabolisme musculaire. *Journal de Médecine de Lyon*, juin 1928.
- J. FROMENT et P. DUBOULOZ. — Attitudes debout. Tonus de posture et réflexes statiques. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 mai 1929.
- J. FROMENT, R. CORAJOD et M^{lle} FEYEU. — La musculature du parkinsonien travaille au maintien de la statique même en décubitus dorsal. Le métabolisme musculaire est vicié. *Soc. de Neurologie de Paris*, 7 février 1929 ; *Revue de Neurologie*, 1929.
- J. FROMENT et R. CORAJOD. — Epreuves statiques et variations du métabolisme basal. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juin 1929.
- J. FROMENT et R. CORAJOD. — Biochimie du parkinsonien avant et après le traitement à l'hyoscine. *Soc. de Neurologie* (sous presse).
- J. FROMENT et R. CORAJOD. — Perturbation du métabolisme basal dans l'état parkinsonien et ses causes. *Société de Neurologie*, 6 juin 1929.
- [6] JUILLARD. — L'hyoscine et son action dynamogénique. *Thèse*, Lyon, 1926.
- [7] LIOT. — Variations du pH des solutions de chlorhydrate de cocaïne soumises à la stérilisation. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1925, p. 475.
- [8] REBATTU, DECHAUME, MOLLON et SÉDALLIAN. — La teinture de jusquiame et l'hyoscine dans la maladie de Parkinson. Influence sur le sommeil et le tremblement. *Lyon Médical*, 1922, n° 13.
- [9] WILLSTATER. — *Zeitschrift Phys. Chemie*.
WILLSTATER et E. BERNER. — Sur l'hydrolyse de la scopolamine. *Journ. de Médecine et de Chimie*, 1925, p. 27.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	13

PREMIÈRE PARTIE

ETAT PARKINSONIEN ET SES CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES

CHAPITRE I. — Coefficient de Maillard.....	19
CHAPITRE II. — Réserve alcaline.....	23
CHAPITRE III. — Le phosphore sanguin.....	33
CHAPITRE IV. — Le cholestérol sanguin.....	43
CHAPITRE V. — Le potassium sanguin.....	57
CHAPITRE VI. — Métabolisme basal.....	67

DEUXIÈME PARTIE

DES MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES LIÉES A L'ETAT PARKINSONIEN ET DE LEUR SIGNIFICATION

CHAPITRE I. — Parkinsonisme et perturbations du sys- tème neurovégétatif.....	105
La glycémie chez les parkinsoniens.....	122
Epreuve de la glycosurie alimentaire.....	124
Hyperglycémie adrénalinique.....	126
Epreuve avec l'adrénaline + hyoscine.....	135
CHAPITRE II. — Parkinsonisme et état dystasique.....	141
Le métabolisme de base chez le sujet normal....	144
Métabolisme de base chez le parkinsonien. — Etude critique.....	151

TROISIÈME PARTIE

L'HYOSCINE

Pages

Des modifications qu'elle imprime à la biochimie du parkinsonien	157
Métabolisme basal et hyoscine.....	158
Actions d'intensité variable de solutés injectables d'hyoscine scopolamine d'origines différentes.	161
Action de l'adrénaline chez le parkinsonien préalable- ment traité par l'hyoscine.....	166
Des facteurs invoqués pour expliquer l'action variable des produits appelés hyoscine ou scopolamine.	168
A quel produit bien défini (hyoscine ou scopolamine) le médecin praticien doit-il s'adresser ?.....	173
CONCLUSIONS	183
BIBLIOGRAPHIE	187

